



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de la  
radioterapia sola, del protocolo Stupp y  
del protocolo Stupp más bevacizumab  
para pacientes con reciente diagnóstico  
de glioma maligno (GBM) en Colombia**

**Reporte No. 171**

**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**

Moreno Vizcaya, Mabel. Economista, Especialista en Estadística, MSc (c) en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Peña, Esperanza. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

### **Agradecimientos**

Carlos José Castro Espinosa, MD.  
Ricardo Bruges Maya, MD  
León Darío Ortiz, MD.  
Oscar Gamboa, MD.  
Camilo Castañeda, MD  
Lucero Olarte Santoyo, Ing.  
Andrés Uriel Palacios, Economista.  
Rubén Marrugo, Economista.  
Camilo Castañeda, MD.

### **Revisión por pares**

Oscar Andrés Gamboa Garay. Médico, Especialista en Estadística, MSc en Economía. Instituto Nacional de Cancerología.

### **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](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

## Tabla de contenido

1. Introducción.....	8
2. Metodología .....	13
2.1. Problema de decisión.....	13
2.2. Horizonte temporal.....	16
2.3. Perspectiva.....	16
2.4. Tasa de descuento .....	16
2.5. Modelo de decisión.....	17
2.5.1 Diseño.....	17
2.5.2 Probabilidades de transición .....	22
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	28
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	30
2.6.1 Medicamentos.....	30
2.6.2 Procedimientos e insumos.....	42
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad .....	43
3. Resultados .....	45
3.1 Resultados del caso base.....	45
3.2 Análisis de sensibilidad .....	47
4. Discusión.....	54
5. Conclusiones.....	57
Referencias bibliográficas.....	59
Anexos .....	63

## **Lista de abreviaturas y siglas**

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BEV	Bevacizumab
GBM	Glioblastoma mutiforme (glioma maligno)
EE	Evaluación económica
HR	Hazard ratio
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PS	Protocolo Stupp
PS+BEV	PS seguido de bevacizumab como terapia de mantenimiento
PVS	Panel de valoración en salud
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
SNC	Sistema nervioso central
TMZ	Temozolomida

## Resumen

Problema de investigación	Evaluar la RICE de la radioterapia (medida la efectividad en AVAC), el PS y el PS+BEV para el tratamiento de pacientes mayores de edad con diagnóstico reciente de GBM confirmado histológicamente y con resección macroscópica completa.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad.
Población objetivo	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente de GBM confirmado histológicamente y con resección macroscópica completa.
Intervención y comparadores	Comparación 1: PS comparado con radioterapia. Comparación 2: PS+BEV comparado con PS.
Horizonte temporal	Se consideró un horizonte temporal de dos años, con ciclos de 1 mes de duración.
Perspectiva	La perspectiva de costeo fue la del SGSSS en Colombia.
Tasa de descuento	La tasa de descuento del caso base fue del 5 % y se llevaron a cabo análisis para tasas de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.
Estructura del modelo	Se diseñó un modelo de Markov con tres estados de salud (estable, progresión y muerte).
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Los datos de efectividad y seguridad fueron obtenidos de cuatro estudios clínicos multicéntricos; la información acerca de la valoración de los desenlaces fue obtenida de una ETES.
Desenlaces y valoración	Las ponderaciones para la calidad de vida percibida por los pacientes en cada estado de salud fueron obtenidas de una ETES publicada previamente, y fueron utilizadas para calcular los AVAC.
Costos incluidos	Fueron incluidos los costos que generan un gasto directo al SGSSS en Colombia. No se incluyeron costos de cuidadores, costos de pérdidas de productividad ni costos de transporte
Fuentes de datos de costos	La valoración de los costos se hizo mediante el uso de SISMED y de la Circular 03 de 2015 de precios máximos en el caso de los medicamentos, y del manual tarifario ISS 2001 para el caso de los procedimientos.

Resultados del caso base	<p>La RICE del PS comparado con la radioterapia es de \$ 55.410.625, lo que resulta en que no sería una alternativa costo-efectiva para el país.</p> <p>La RICE del PS+BEV vs. PS (\$ 1.795.371.090) comparado con tres veces el PIB per cápita hace que esta no se considere una estrategia costo-efectiva para el contexto colombiano.</p>
Análisis de sensibilidad	<p>Cuando el costo de la dosis de TMZ concomitante con radioterapia es igual a \$ 136.868,6 o menos, el PS se vuelve una tecnología en salud costo-efectiva para Colombia comparado con la RT. Y solo resulta costo-efectivo a su precio actual si el umbral de disponibilidad a pagar fuera mayor a \$ 50.000.000.</p> <p>Bajo ningún escenario de disponibilidad a pagar entre 1 y 3 PIB per cápita, el PS+BEV tendría probabilidad de ser costo-efectivo en Colombia al ser comparado con el PS.</p>
Conclusiones y discusión	<p>Aunque las diferencias en términos de AVAC no son amplias entre las diferentes tecnologías, el uso de TMZ (es decir, el PS) es el que mejores resultados reporta frente a la radioterapia sola y frente a la inclusión del BEV al PS (aunque el uso del BEV en esta indicación es <i>off-label</i> en Colombia).</p>

## 1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de la radioterapia, el protocolo Stupp (PS) y el PS más bevacizumab (PS+BEV) para el tratamiento de pacientes adultos con reciente diagnóstico de glioblastoma multiforme (GBM), confirmación histológica y resección macroscópica completa en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

La siguiente evaluación económica siguió las pautas metodológicas descritas en el Manual Metodológico para la Elaboración de Evaluaciones Económicas (1) y en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación (2), publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

En cuanto a la condición de interés para esta evaluación económica, cualquier tumor que se forme en las células gliales del cerebro se denomina “glioma”. El glioma es el tipo de tumor cerebral más frecuente (3). Hay cuatro tipos principales: astrocitoma, ependimoma, oligodendroglioma y tumores mixtos. Para el caso de esta evaluación económica, el interés estuvo dirigido en los astrocitomas, que toman su nombre de los astrocitos, las células en forma de estrella de las cuales crecen (3). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los astrocitomas se clasifican por grado de malignidad en un sistema de graduación que utiliza una escala de I a IV, siendo el grado IV el de mayor malignidad y al cual tienden a evolucionar casi todos los astrocitomas (3, 4, 5).

Los astrocitomas de grado IV son aquellos denominados gliomas malignos o glioblastomas multiformes GBM (3). El GBM no solo es la forma más maligna de astrocitoma, sino que se distingue de los demás gliomas de otros grados dadas sus características histológicas, como por ejemplo la presencia de necrosis (células muertas) y el aumento de vasos sanguíneos alrededor del tumor (4, 5, 6). Estos tumores de grado IV también se caracterizan por ser de crecimiento rápido y por su alto nivel de letalidad (3-6).

En países desarrollados, los gliomas representan el 28% de todas las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y el 80 % de los tumores malignos. Estos últimos son más frecuentes en hombres (55 %) que en mujeres (45 %), y su subtipo histológico más común es el GBM (3,19 casos por cada 100.000 habitantes) (7).

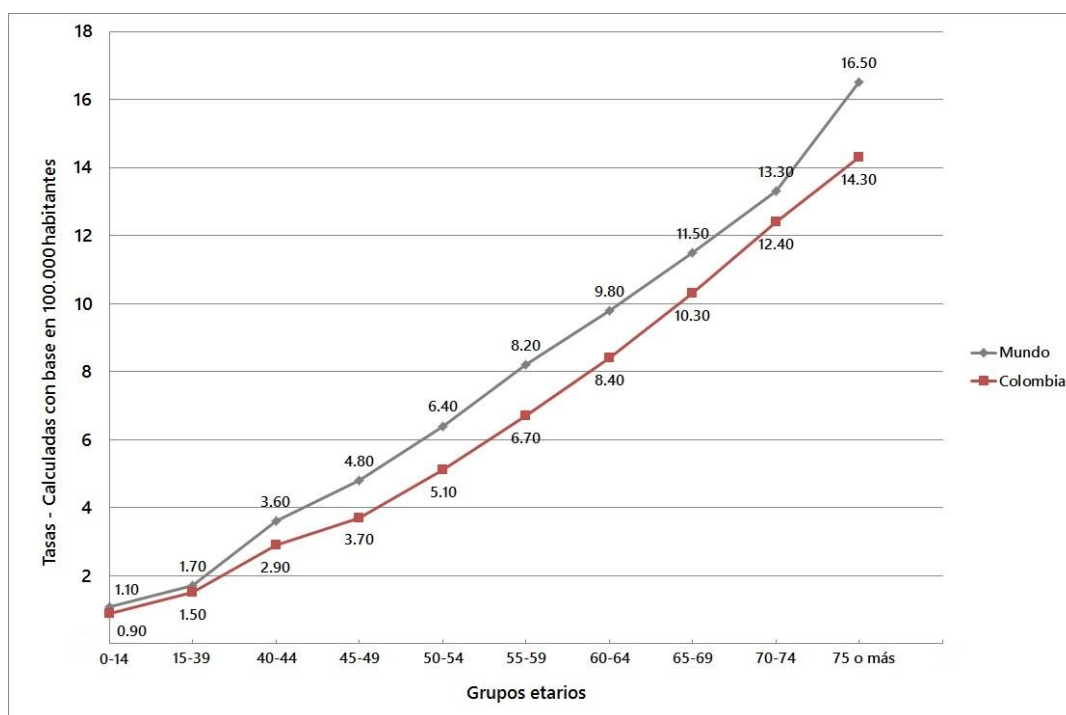
La tasa anual de incidencia mundial de cáncer del SNC (incluidos los tumores cerebrales) estimada por GLOBOCAN para 2012, es de 16,5 casos por cada 100.000 habitantes. Los cálculos de la misma fuente para Colombia, estimaron una incidencia anual para 2012 de 14,3 por cada 100.000



habitantes. Las tasas anuales de mortalidad estimadas para 2012 en cada caso fueron de 2,7 y 2,3, respectivamente (8).

Pero no solamente la tasa global anual de incidencia de cáncer del SNC (incluidos los tumores cerebrales) estimada para 2012 en Colombia es más baja que la tasa mundial. De hecho, las tasas de incidencia por grupos etarios estimadas para Colombia en 2012 son más bajas que las mismas tasas a nivel mundial (ver Figura 1).

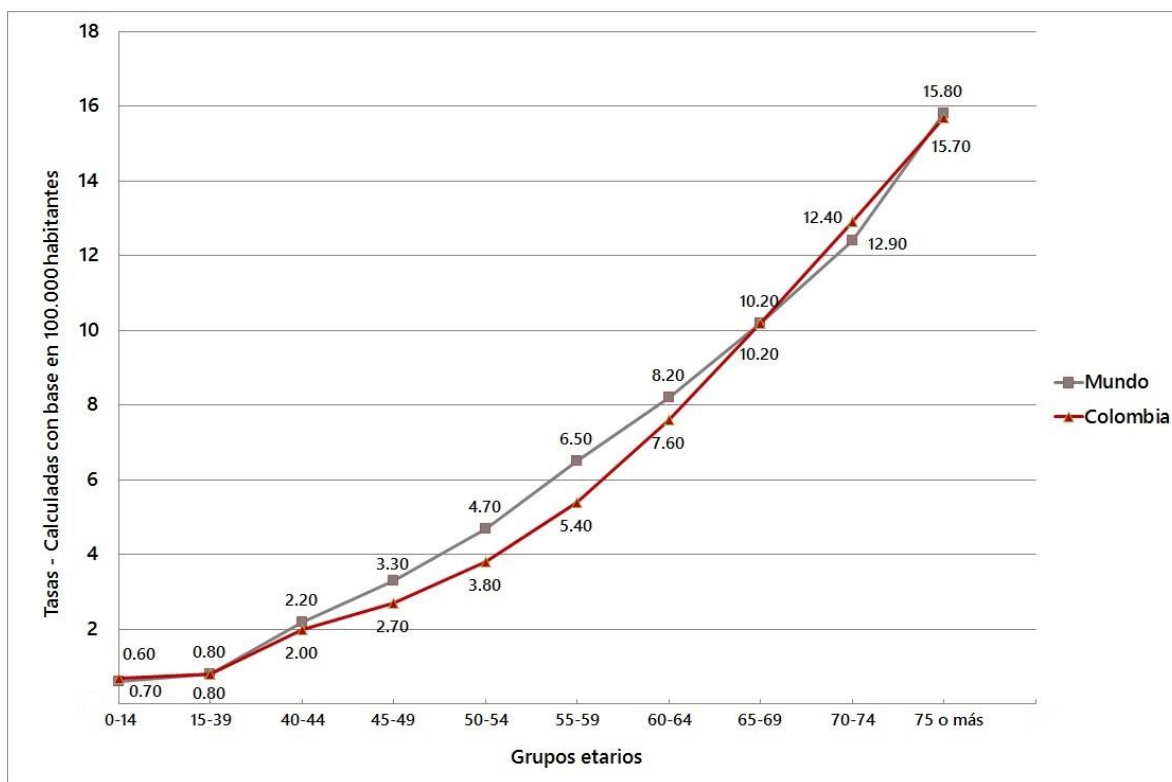
**Figura 1.** Tasas anuales de incidencia de cáncer del SNC (incluidos tumores cerebrales) según grupos etarios



Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de GLOBOCAN 2012 (8).

En contraste, las tasas anuales de mortalidad estimada para Colombia en 2012 de acuerdo a los grupos etarios registrados por GLOBOCAN (8) registran un comportamiento menos alejado que las mismas tasas a nivel mundial, particularmente en lo que tiene que ver con grupos etarios de 65 años hacia arriba (ver Figura 2).

**Figura 2.** Tasas anuales de mortalidad de cáncer del SNC (incluidos tumores cerebrales) según grupos etarios.



En Colombia, según los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), el promedio de pacientes diagnosticados con tumores malignos de cerebro entre los años 2009 y 2013, fue de 665, y el 60,1 % de los casos reportados fueron pacientes con 45 años o más de edad.

Los factores de riesgo del GBM son desconocidos. La población más afectada por GBM parece ser la de hombres y su incidencia aumenta con la edad (3-9). Los tumores cerebrales se desarrollan con mayor frecuencia en la quinta década de la vida, con una edad media de aparición de 54 años. Sin embargo los GBM, que son los tumores cerebrales más frecuentes, por lo general se presentan más tarde, con una edad media de aparición a los 62 años de edad (9).

La alta letalidad de los GBM sustenta una alta carga de la enfermedad generada por esta patología (10). La agresividad de estos tumores se asocia con un mal pronóstico (11). La mediana de supervivencia para los casos de GBM recién diagnosticados es de menos de un año. La mayoría de los pacientes mueren dentro de los dos años posteriores al diagnóstico, y menos de 12 % de los pacientes sobreviven durante cinco años (11, 12).

El tratamiento inicial para el GBM solía ser la resección quirúrgica en la medida en que esta fuera posible y segura de realizar, y debía ser seguida de radioterapia. La resección y radioterapia mostraban mejor pronóstico ante el diagnóstico reciente del GBM (13, 14). Sin embargo, un metanálisis basado en 12 ensayos clínicos sugirió un pequeño beneficio en la supervivencia si la radioterapia se acompañaba de quimioterapia en comparación con suministrar la radioterapia sola (un aumento del 5 % en la supervivencia a los 2 años del diagnóstico de GBM) (15).

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, la temozolomida (TMZ), un agente alquilante oral, había demostrado una importante actividad antitumoral como agente único en el tratamiento de glioma recurrente (16, 17). Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase III se evaluó el tratamiento de GBM de reciente diagnóstico con la administración de TMZ concomitante con radioterapia fraccionada, seguido de 6 ciclos de TMZ adyuvante, comparado con la radioterapia sola. Este ensayo mostró que los pacientes asignados a la terapia combinada de radioterapia con TMZ, y posteriormente TMZ en adyuvancia, tenían una supervivencia significativamente prolongada en comparación con aquellos que habían recibido la radioterapia sola (18, 19).

A dicho manejo del GBM de reciente diagnóstico con radioterapia concomitante con TMZ, seguida de TMZ como quimioterapia adyuvante, se le conoce como Protocolo Stupp (PS) (18, 19).

El interés por la mejoría en salud que representa utilizar regímenes de quimioterapia concomitante y adyuvante a la radioterapia para el tratamiento de GBM de reciente diagnóstico, ha motivado el uso de medicamentos diferentes a la TMZ. Por ejemplo, recientemente, y apoyado en el hecho de que en el año 2009 el bevacizumab (BEV) fue aprobado en EE.UU. *por la Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de GBM recurrente (20), se ha venido incrementando la investigación de su uso para el tratamiento de GBM de reciente diagnóstico. Sin embargo, varios estudios han reportado una pobre respuesta de la adición de BEV a las etapas de quimioterapia concomitante y adyuvante del PS, aunque parece reportar una mejoría en adultos mayores con diagnóstico reciente de GBM (10, 20, 21, 22).

Si bien la práctica estándar para el tratamiento posterior a la resección quirúrgica del GBM de reciente diagnóstico es el PS, en Colombia la TMZ –que hace parte de dicho protocolo– no se encuentra incluida en el plan de beneficios de salud. De otro lado, el BEV no cuenta con indicación autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), para el tratamiento de GBM de reciente diagnóstico.

Estos hallazgos permitieron identificar la necesidad de desarrollar una evaluación económica cuyo objetivo fuera establecer la razón de costo-efectividad de la radioterapia sola, del PS y del PS+BEV comparados con radioterapia sola, para el tratamiento de pacientes mayores de 3 años de ambos sexos con diagnóstico reciente de glioma maligno desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

Esta evaluación económica siguió los parámetros de la pregunta PICO de investigación del reporte de efectividad y seguridad previamente publicado por el IETS (10). La variación con respecto a las tecnologías intervención y comparador obedeció a los hallazgos del mismo reporte, y fueron socializados y validados con expertos temáticos dentro del proceso de participación y deliberación (24).

A continuación, en la segunda parte de este reporte, se describen todas las pautas metodológicas que se llevaron a cabo para el desarrollo de esta evaluación económica. En la tercera parte se muestran e interpretan los resultados tanto del análisis de costo-efectividad para el caso base, como para los correspondientes análisis de sensibilidad. En la última sección se plantean tanto la discusión de los resultados de la evaluación económica, como las conclusiones de la misma.

## **2. Metodología**

### **2.1. Problema de decisión**

#### Población objetivo

En la primera etapa del desarrollo de esta evaluación económica, la población objetivo que se había seleccionado era la de pacientes mayores de tres años con diagnóstico reciente de GBM. De hecho, esta población era la misma que fue analizada en el reporte previo de efectividad y seguridad (10), y fue validada dentro de un proceso de participación y deliberación llevado a cabo con expertos temáticos (24). Así que se llegó a la conclusión de que debía explorarse la evidencia para encontrar la mejor manera de delimitar dicha población

La evidencia disponible sintetizada en varios metanálisis (25-28) permitió establecer que no fueron incluidos ensayos clínicos para el tratamiento de GBM de reciente diagnóstico en menores de edad. De otro lado, al revisar directamente dichos ensayos clínicos, se pudo encontrar que en el año 2002, Gilbert y colaboradores (29) llevaron a cabo un estudio fase II en el que incluyeron pacientes desde los cuatro años de edad, pero su interés era el de probar la eficacia de la TMZ para el tratamiento de primera línea previo a la radioterapia. De manera que este estudio no obedeció al alcance de esta evaluación económica.

Entre 2004 y 2006, la *French Tumor Brain Database* (30) recogió datos de 952 pacientes con diagnóstico de GBM por solicitud directa del gobierno francés. Aunque su estudio no arrojó información desagregada por grupos etarios, sí concluyen que la supervivencia global se ve afectada en la medida en que aumentaba la edad de los pacientes.

En 2006, Broniscer y colaboradores (31) llevaron a cabo un estudio multistitucional con pacientes entre los tres años y los 21 años de edad con diagnóstico reciente de GBM o con gliomas de bajo grado pero de mal pronóstico, en el que evaluaron la eficacia de la adición de seis ciclos de TMZ luego de radioterapia para el tratamiento de dichos pacientes. Aunque la heterogeneidad de los factores de pronóstico en los pacientes hizo que la evaluación del resultado del tratamiento fuera difícil, la adición de TMZ después de la radioterapia no pareció alterar el mal pronóstico de estos pacientes (32).

En 2011, Motomura y colaboradores (32) llevaron a cabo un estudio retrospectivo para comparar el PS estándar, con un PS al cual le fue añadido interferón- $\beta$  en combinación con la TMZ usual. Aunque incluyeron pacientes desde los 12 y hasta los 84 años de edad, no llevaron a cabo análisis por subgrupos de los pacientes incluidos, y solo concluyeron que el PS con la adición del interferón- $\beta$  se mostró más efectivo que el PS estándar.

También se puede mencionar el estudio publicado en 2013 y desarrollado por Oike y colaboradores, en el que evaluaban la efectividad y seguridad de PS comparado con radioterapia sola (33). Este estudio también reportó superioridad en la eficacia del PS comparado con la radioterapia sola para la población japonesa. Sin embargo, y aunque fueron incluidos pacientes desde los cinco años en el grupo tratamiento y desde los nueve años en el grupo control, el estudio no reportó las diferencias comparativas de efectividad o seguridad de manera discriminada por grupos etarios.

Por último, la ABTA reconoció que entre los adultos más jóvenes y los niños tiende a haber un mejor pronóstico para el GBM, llegando a considerar que los niños podrían tener una supervivencia a cinco años de aproximadamente el 25 % (4). Sin embargo, también señaló que es necesario esperar a obtener resultados de ensayos clínicos para poder evaluar las formas más eficaces de tratar estos tumores en bebés y niños. De esa manera, su recomendación es usar quimioterapia en bebés y niños muy pequeños para retrasar la radioterapia hasta los tres o cuatro años de edad, ya que en ese momento podría considerarse que el cerebro del niño está más desarrollado y en mejores condiciones de tolerar la radioterapia. De manera que esta recomendación de la ABTA hace que la población de pacientes menores de edad no sea comparable con el resto de la población que es objeto de esta evaluación económica.

Así que por la heterogeneidad de la evidencia y la información disponible para la población de pacientes menores de edad con diagnóstico reciente de GBM, no se consideró pertinente incluir menores de edad en el presente análisis económico. De esta manera, la población objetivo seleccionada fue la de pacientes mayores de 18 años en Colombia, con diagnóstico reciente de GBM diagnosticado histológicamente y con resección macroscópica completa.

Por último, y aunque pareciera que el PS+BEV representa mayores beneficios para la población de adultos mayores con diagnóstico reciente de GBM (10), para el desarrollo de esta evaluación económica no se encontró evidencia disponible que permitiera llevar a cabo un análisis para ese subgrupo de la población objetivo.

### Intervención

Si bien el reporte de efectividad y seguridad que se desarrolló de manera previa a esta evaluación económica, contemplaba solamente al PS como tecnología intervención (10), luego de socializar y validar la pregunta PICO de investigación económica con expertos temáticos, se llegó a la conclusión de incluir una tecnología intervención adicional: PS+BEV. La inclusión de dicho medicamento no solo no sobrepasa el alcance de la pregunta PICO inicial que delimitó al reporte de efectividad y seguridad, sino que atiende a los hallazgos del mismo reporte.

El PS fue publicado por primera vez en 2005, siendo el tratamiento a evaluar en comparación con radioterapia sola, para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente, confirmación histológica de GBM y resección macroscópica completa (34).

En dicho estudio, los pacientes fueron asignados al azar para recibir radioterapia sola (irradiación fraccionada focal en fracciones diarias de 2 Gy, 5 días por semana durante 6 semanas, para un total de 60 Gy) o radioterapia más TMZ diaria suministrada de manera continua (75 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día, 7 días a la semana desde la primera a la última sesión de radioterapia), seguida por seis ciclos de TMZ adyuvante (150 a 200 mg por metro cuadrado durante 5 días, durante cada ciclo de 28 días). El PS debe su nombre a su creador, el Doctor Roger Stupp (34).

En cuanto al primer componente del PS, la radioterapia, es un procedimiento en el que se utilizan partículas u ondas de alta energía, tales como los *rayos X*, *rayos gamma*, *rayos de electrones* o de protones, para eliminar o dañar las células cancerosas. La radioterapia se conoce también como terapia de radiación o terapia de rayos X (35).

La radiación puede ser administrada por sí sola o junto con otros tratamientos, como cirugía o quimioterapia. De hecho, se sabe que ciertos medicamentos son radiosensibilizantes. Esto significa que en realidad pueden hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la radiación, lo que contribuye a que la radiación sea más eficaz en eliminar estas células. También existen distintas formas de administrar la radioterapia. En ocasiones, un paciente recibe más de un tipo de radioterapia contra un mismo cáncer (35).

En Colombia, se utiliza la radioterapia estereotáctica fraccionada que suministra rayos X de alta energía (fotones) con una máquina de aceleración lineal. Con el acelerador lineal puede realizarse la radiocirugía estereotáctica en tumores en una sola sesión o en varias sesiones, dependiendo del tamaño del mismo.

En cuanto a la TMZ y al BEV, puede remitirse al Anexo 1 para información adicional.

### Comparadores

Como tecnología comparador de esta evaluación económica, y luego de discutirlo en el proceso de participación con expertos temáticos (24), se concluyó que la práctica clínica actual en Colombia queda descrita por la radioterapia sola. Esto, dado que no en todo el territorio nacional se garantiza el acceso a medicamentos como la TMZ o el BEV, y es más probable tener acceso a la radioterapia.

## Desenlaces

El desenlace seleccionado para esta evaluación económica fue el de años de vida ajustados por calidad (AVAC). Este desenlace coincide con las recomendaciones que ha publicado el IETS para el desarrollo de este tipo de estudios (1), debido a que es un desenlace final que permite acercarse a las valoraciones de calidad de vida de la población objeto de esta evaluación económica, y a cómo esas valoraciones impactan la sobrevida otorgada por las tecnologías en evaluación.

## Pregunta de evaluación económica

La pregunta PICO de investigación económica que finalmente fue socializada, discutida y aprobada por los expertos temáticos convocados al proceso de participación y deliberación de esta evaluación económica (24), fue la siguiente:

*¿Cuál es la costo-efectividad de la radioterapia, el PS y el PS+BEV para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente, confirmación histológica y resección macroscópica completa de GBM en Colombia?*

### **2.2. Horizonte temporal**

El horizonte temporal seleccionado para el desarrollo de esta evaluación económica fue de dos años, ya que es el tiempo de seguimiento de la mayoría de estudios encontrados y porque, adicionalmente, es el tiempo sobre el que pueden verse los beneficios tanto clínicos como económicos de las intervenciones evaluadas: debido a la alta letalidad del GBM, la sobrevida global de los pacientes raras veces supera los dos años.

### **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**

En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto para los costos como para los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.



## **2.5. Modelo de decisión**

### **2.5.1 Diseño**

Dado que el alcance de este análisis no fue el de llevar a cabo una evaluación económica anidada a un estudio clínico del cual se pudieran obtener registros de costos y efectividad de los tratamientos en tiempo real, para la estimación de los valores esperados de dichos resultados fue necesario diseñar un modelo que representara los aspectos más relevantes de la historia natural de la enfermedad, de manera que pudiera simularse el impacto de las tecnologías en salud evaluadas sobre el comportamiento de la enfermedad.

Para apoyar el proceso de diseño del modelo analítico se llevó a cabo una búsqueda de literatura económica mediante un protocolo de búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la universidad de York con términos MesH y libres asociados a la población y la intervención analizada (ver Anexo 2). Adicionalmente se realizaron búsquedas libres en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed, y se revisó la bibliografía de los artículos identificados tanto en la búsqueda electrónica como en la manual.

Fueron identificados 22 títulos en la base de datos del CRD y ocho en las búsquedas libres. De estos últimos, cinco eran títulos repetidos de la primera búsqueda. Dos títulos fueron descartados por no cubrir la pregunta PICO de esta evaluación económica. Por último, un título de esta búsqueda fue tenido en cuenta por ser una publicación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) que si bien no coincidía con todos los parámetros de la pregunta PICO, sirvió como referente posterior para establecer algunos parámetros de utilidades de estados de salud y costos dentro del modelo.

Finalmente fueron seleccionadas tres evaluaciones económicas en la búsqueda electrónica (36-38), y la referencia adicional de la búsqueda libre (39) (ver Anexo 2).

De las tres evaluaciones económicas identificadas, dos de ellas desarrollaron modelos analíticos bajo la forma funcional de modelos de Markov (37, 38). Con idéntica estructura (ver Figura 3), estas evaluaciones recogieron los hallazgos de la evaluación económica de Lamers y colaboradores (36) para calcular las probabilidades de transición del modelo. De manera similar, para el desarrollo de esta evaluación económica se tuvieron en cuenta los estudios seleccionados en el reporte previo de efectividad y seguridad desarrollado por el IETS (10).

La evaluación económica de Lamers y colaboradores (36) fue un análisis anidado a un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado fase III. En el estudio se evaluaba el uso del PS (es decir, TMZ concomitante con radioterapia y luego como quimioterapia adyuvante durante 6 ciclos) en comparación con la radioterapia sola, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de GBM. De manera que la evaluación económica tuvo como referencia dicha comparación.

La efectividad en dicho ensayo se midió en términos de la supervivencia global (que fue medida desde la fecha de la asignación al azar y la muerte del paciente) y de la supervivencia libre de progresión (clasificada en lo que ocurriera primero: radiológica, neurológica o la progresión clínica). La información acerca del uso de recursos del tratamiento inicial en ambos grupos se obtuvo de la base de datos del ensayo clínico. El número de sesiones y el tipo de radioterapia, la dosis total de TMZ durante la radioterapia y la terapia adyuvante, y la medicación concomitante durante toda la fase de tratamiento se obtuvieron de las historias clínicas, así como el número de pruebas de laboratorio desde la terapia inicial hasta el final del seguimiento clínico. No se recogieron datos sobre las pruebas de laboratorio después de la progresión. Los costos relacionados con la toxicidad que condujo a hospitalizaciones, fueron derivados de los formatos de registro de eventos adversos graves. Para el análisis económico, solo consideraron las hospitalizaciones por eventos de grados de severidad 3 y 4 (es decir, aquellos que amenazaban directamente la vida del paciente).

En esta evaluación económica, desde el final del tratamiento activo hasta la progresión de la enfermedad, se rastrearon las hospitalizaciones registradas en los formatos de eventos adversos, reconociendo que eso generaba un sesgo de subestimación de las hospitalizaciones. En un formulario específico para la evaluación económica, se recolectó la siguiente información cada 3 meses: número de visitas de control, número de imágenes por resonancia magnética o tomografía computarizada, segunda o tercera línea de tratamiento (tipo y la dosis de quimioterapia e incluso cirugía, cuando así se requirió) y en caso de hospitalización, duración y tipo de unidad de la hospitalización. Los costos unitarios para cada uno de los recursos se obtuvieron de las listas oficiales de reembolso nacional.

En cuanto a la evaluación económica de Wu y colaboradores (37), estos indagaron por los resultados económicos a cinco años de tres estrategias de primera línea para el tratamiento de pacientes GBM de reciente diagnóstico: radioterapia sola, radioterapias más agentes de la nitrosourea y radioterapia más TMZ. Se adoptó la perspectiva del sistema de salud chino para determinar los costos directos de las tres estrategias de primera línea para el tratamiento de GMB recién diagnosticado y se compararon las estrategias con diferentes umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC ganado. El análisis excluyó los costos sociales indirectos.

En esa evaluación económica utilizaron un modelo de decisión de Markov con tres estados de salud mutuamente excluyentes: libre de enfermedad, progresión de la enfermedad y muerte. La duración de los ciclos de Markov fue de un mes y los pacientes iniciaron en el estado libre de enfermedad.

La población modelada fue una cohorte hipotética con características clínicas similares a las del ensayo en que Lamers y colaboradores anidaron su evaluación económica (36). Estos pacientes oscilaban entre los 18 y los 70 años de edad, y contaban con diagnóstico reciente e histológicamente comprobado de GBM. Los pacientes tenían funciones hepática y renal

normales. Luego de la resección quirúrgica, los pacientes recibieron alguno de los siguientes tratamientos de primera línea: radioterapia, radioterapia más TMZ o radioterapia más agentes de las nitrosoureas. Cuando los pacientes progresaban, recibían una segunda línea de tratamiento (cirugía, segunda línea de quimioterapia, o una combinación de las dos).

Los datos de probabilidades de transición y proporciones se obtuvieron de ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis, siempre que fue posible. Los costos médicos directos que se consideraron en el modelo incluyeron las terapias farmacológicas de primera y segunda línea, los medicamentos concomitantes durante el tratamiento, la gestión de los eventos adversos graves (grado 3-4) relacionados con el tratamiento, el seguimiento de rutina y las pruebas de laboratorio.

Finalmente, en la evaluación económica desarrollada por Messali y colaboradores (38) fue evaluada la RICE por AVAC adicionales obtenidos a partir de la incorporación de la TMZ en el régimen de tratamiento adyuvante tradicional. Utilizaron la perspectiva social para Estados Unidos y modelaron todos los costos y beneficios en un horizonte temporal de 5 años. El modelo comparó radioterapia más TMZ con la radioterapia sola.

Los autores diseñaron un modelo de Markov con tres estados de salud: enfermedad estable, enfermedad progresiva y muerte. Mil pacientes hipotéticos iniciaron en el modelo bajo el estado de enfermedad estable. Se asumió que estos pacientes hipotéticos tenían la misma distribución de las características iniciales reportadas por Lamers y colaboradores (36). No se permitieron transiciones hacia atrás (es decir, que los pacientes no mejoraban y regresaban al estado de enfermedad estable después de haber avanzado hasta el estado de enfermedad progresiva). La enfermedad estable se dividió en cuatro fases diferentes de tratamiento: un mes, dos meses, 3-7 meses y meses posteriores, sobre la base de las diferentes dosis de TMZ recomendadas para cada una de esas etapas.

Las medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron tomadas del estudio de Lamers y colaboradores (36). A partir de estas medianas fueron calculadas las probabilidades mensuales de transición.

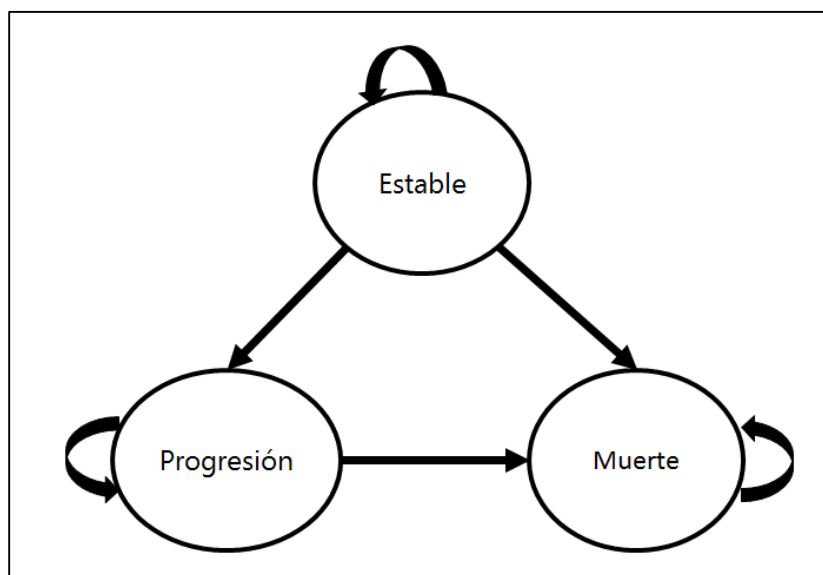
En cuanto a costos, el costo de la cirugía fue ignorado porque ese modelo se enfocó exclusivamente en guiar las decisiones de tratamiento adyuvante. Los costos de las visitas al médico, pruebas de laboratorio, imagenología y la ayuda de un cuidador se aplicaron por igual a ambos grupos en todas las fases de la enfermedad (estable y progresiva). Los costos de la terapia con TMZ, de la radioterapia y de la profilaxis de eventos adversos fueron utilizados de manera diferente en cada fase de la estabilización de la enfermedad así como en la enfermedad progresiva, para reflejar con precisión la dosis de TMZ recomendadas en la información de prescripción.

De manera que, para el caso colombiano, teniendo en cuenta los resultados de la revisión de literatura y la discusión con expertos clínicos, se decidió adaptar un modelo de Markov con ciclos

de duración de un mes y un horizonte temporal de dos años, conforme al diagrama de influencia que se muestra en la Figura 3. La justificación de haber seleccionado esta clase de modelo obedece no solamente al carácter crónico de la enfermedad, sino que esta es una condición cuya historia natural puede ser descrita por estados de salud a través de los cuales se puede transitar hacia mayores niveles de severidad a medida que avanza el tiempo, de manera que esta influencia del tiempo fue una de las principales razones por las cuales se escogió este tipo de modelo. Adicionalmente, el impacto de las tecnologías en salud evaluadas no va dirigido a evitar la aparición de alguno de los estados de salud, sino que estas tecnologías tendrían la capacidad de disminuir la probabilidad de transitar hacia estados severos de la enfermedad, o retrasar dicho tránsito a lo largo del horizonte temporal seleccionado.

El modelo diseñado (ver Figura 3) fue socializado y validado por expertos temáticos en el marco del proceso de participación y deliberación que acompañó a esta evaluación económica (24), y en los hallazgos de la revisión de literatura económica en las bases de datos bibliográficas especializadas.

**Figura 3.** Diagrama de influencia – Modelo de Markov



Este modelo está compuesto de tres estados de salud mutuamente excluyentes (enfermedad estable, progresión y muerte) con base en los siguientes supuestos:

- Todos los pacientes ingresan al modelo en el estado estable de la enfermedad. De manera que todos los pacientes que ingresaron al modelo, fueron aquellos que tuvieron resección macroscópica completa posterior al diagnóstico reciente y confirmación histológica de GBM.

- En el modelo es posible mantenerse durante cada ciclo en los estados de enfermedad estable y progresión de la enfermedad, o transitar desde el estado estable hacia la progresión, o morir. Sin embargo, este fue un modelo que no contempló mejoría del paciente luego de la progresión de la enfermedad debido a la alta letalidad de la enfermedad y a que luego de la progresión de la enfermedad, el paciente podría ser intervenido con cirugía, segunda línea de radioterapia y quimioterapias paliativas de segunda línea, pero su proceso de mejoría no es comparable con las condiciones del estado de salud estable de la primera línea de tratamiento.
- La longitud de un mes del ciclo del modelo de Markov obedece a que el GBM es un tumor letal de muy rápido crecimiento, por lo que los pacientes podrían progresar rápidamente.
- El estado de progresión de la enfermedad se definió de acuerdo a los criterios encontrados en los estudios clínicos: progresión radiológica, clínica o neurológica (lo que suceda primero).
- En el estado de progresión de la enfermedad se incluyeron los costos ponderados por frecuencia de uso, de la quimioterapia de segunda línea, de una segunda resección y de una segunda radioterapia (aunque estas dos últimas se practican cada vez con menos frecuencia).
- Fue necesario separar el análisis en dos modelos diferentes: uno que comparara el PS con respecto a la radioterapia sola, y otro que comparara al PS+BEV con respecto al PS. Esta decisión obedeció a la falta de información disponible para haber llevado a cabo una comparación directa con respecto a un comparador común para las tres alternativas. Sin embargo, tanto la forma del modelo como los demás supuestos se conservaron para las dos comparaciones.
- El tratamiento de radioterapia en primera línea estuvo compuesto de 60 Gy (2 Gy diarios durante 30 días). La segunda línea de radioterapia ante progresión, siguió el mismo esquema de adyuvancia con TMZ.
- El PS en primera línea estuvo compuesto de [radioterapia + TMZ concomitante (75 mg/m<sup>2</sup>) por los 30 días (máximo 49 días)] + 4 semanas de descanso + [6 ciclos de TMZ adyuvante (150-200 mg/m<sup>2</sup> diarios por 5 días cada 4 semanas)]. La segunda línea del PS ante progresión siguió el mismo esquema de adyuvancia con BEV.
- El PS+BEV en primera línea estuvo compuesto de [radioterapia + TMZ concomitante (75 mg/m<sup>2</sup>) por los 30 días (máximo 49 días) + BEV concomitante (10 mg/kg IV cada 2 semanas por 6 semanas)] + 4 semanas de descanso + [6 ciclos de TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup> diarios por 5 días cada 4 semanas) + 6 ciclos de BEV mto (10 mg/kg IV cada 2 semanas)] + [BEV (15 mg/kg IV cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad)]. De acuerdo con la sugerencia de los expertos temáticos invitados a participar de esta evaluación económica, la segunda

línea del PS+BEV ante progresión seleccionada fue quimioterapia con irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas).

- Se asumió que solo un 20 % de los pacientes recibirían una segunda sesión de radioterapia cuando progresaban, y solo un 10 % sería sometido a una segunda resección (24).
- Para el cálculo de dosis que dependen del peso del paciente o de su superficie corporal, fueron utilizados los siguientes valores: peso promedio de una persona adulta en Colombia, 60 kg; estatura promedio (1,64 m) de la población colombiana nacida entre los años 1980-1984 (40) dado que para el 2014 ya estarían en una edad en la cual ya se ha alcanzado la estatura definitiva. La fórmula que se utilizó para calcular la superficie corporal en m<sup>2</sup> fue obtenida de la investigación de Rincón y Komaromy (41) :

$$SC = \left( \frac{cm^2}{16.666} \right) + 0,06$$

## 2.5.2 Probabilidades de transición

**Comparación 1.** Parámetros del modelo PS comparado con radioterapia.

Para el cálculo de las probabilidades de transición entre estados de salud se tuvo en cuenta la información proveniente de dos estudios liderados por Stupp y colaboradores (34, 41) en los años 2005 y 2009, donde este último muestra una actualización del seguimiento de la cohorte de pacientes mayores de edad con diagnóstico reciente y confirmación histológica de GBM, y que fueron aleatorizados para que recibieran radioterapia sola. Se midió la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. Aunque en la primera publicación se reportaron los resultados con un período de seguimiento de dos años, la actualización llegó hasta los cinco años. Ajustaron curvas de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad de sobrevida global y de sobrevida libre de progresión. Los resultados principales sugirieron que el uso de primera línea de PS mejoró la sobrevida global en pacientes con GBM recién diagnosticado y que la sobrevida libre de progresión también mejoró con respecto a la radioterapia sola.

Se asumió que la probabilidad de mantenerse en el estado estable con cada alternativa, fue igual a la probabilidad de sobrevida libre de progresión reportada en esos dos estudios. Con la probabilidad de la sobrevida global se calcularon las probabilidades de transitar del estado estable y del estado de progresión a la muerte. Esto fue posible de asumir debido a que los pacientes no regresan del estado de progresión al estado estable, por lo que la sobrevida global hace referencia a la probabilidad de sobrevivir desde el momento del diagnóstico y confirmación histológica, hasta el final de la vida, independientemente del estado de salud en que se encuentre el paciente. También fue posible asumir esto dada la alta letalidad de la enfermedad y el horizonte temporal corto.

Se tomó la información reportada en el estudio de Stupp y cols. (34) como el riesgo o incidencia acumulada durante los dos años de seguimiento. Se transformaron estos datos a tasas mensuales equivalentes, así (42, 43):

$$R_1 = -\frac{1}{T} \ln(1 - IC_T)$$

Luego, dichas tasas fueron convertidas a probabilidades mensuales de la siguiente manera (42, 43):

$$P_1 = 1 - e^{-tR_1}$$

Finalmente, se obtuvieron las matrices de probabilidades de transición que se muestran en la Tabla 1 (que sirvieron para alimentar el modelo del PS comparado con radioterapia sola). Estos mismos cálculos fueron llevados a cabo en el caso de la comparación del PS+BEV comparado con el PS.

**Tabla 1.** Parámetros del modelo para la comparación 1.

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para radioterapia		Valor esperado	Análisis de sensibilidad	
			Mín	Máx
Probabilidad de mantenerse en el estado estable (prob_E_RT)	Hasta los 6 meses	0,072651759	0,042569008	0,10273451
	Hasta los 12 meses	0,015775933	0,001334258	0,030217608
	Hasta los 18 meses	0,006608214	-0,002781998	0,015998426
	Hasta los 24 meses	0,00251577	-0,003290023	0,008321562
Probabilidad de transitar del estado "Estable" al estado "Progresión" (prob_EP_RT)	Hasta los 6 meses	0,102684677	0,067504468	0,137864887
	Hasta los 12 meses	0,085481186	0,053076737	0,117885636
	Hasta los 18 meses	0,030577678	0,010623593	0,050531763
	Hasta los 24 meses	0,015415345	0,001137055	0,029693636
Probabilidad de morir durante el estado de salud "Estable" (prob_EM_RT)	Hasta los 6 meses	0,02825567	0,00905122	0,04746012
	Hasta los 12 meses	0,107328329	0,071454633	0,143202024
	Hasta los 18 meses	0,229644748	0,180897867	0,27839163
	Hasta los 24 meses	0,314239883	0,260438949	0,368040818
Probabilidad de mantenerse en el estado de salud "Progresión" (prob_P_RT)	Hasta los 6 meses	0,26473677	0,21360373	0,31586981
	Hasta los 12 meses	0,110892054	0,074500507	0,147283601
	Hasta los 18 meses	0,038322591	0,016073351	0,060571832
	Hasta los 24 meses	0,018136004	0,002670306	0,033601703
	Hasta los 6 meses	0,02825567	0,00905122	0,04746012

Prabilidad de morir durante el estado de salud "Progresión" (prob_PM_RT)	Hasta los 12 meses	0,107328329	0,071454633	0,143202024
	Hasta los 18 meses	0,229644748	0,180897867	0,27839163
	Hasta los 24 meses	0,314239883	0,260438949	0,368040818
Parámetros del modelo: probabilidades de transición para PS		Valor esperado	Análisis de sensibilidad	
			Mín	Máx
Prabilidad de mantenerse en el estado estable (prob_E_RT)	Hasta los 6 meses	0,121078366	0,083336491	0,158820242
	Hasta los 12 meses	0,050883414	0,025458293	0,076308535
	Hasta los 18 meses	0,033322316	0,012557716	0,054086915
	Hasta los 24 meses	0,018684686	0,003018535	0,034350837
Prabilidad de transitar del estado "Estable" al estado "Progresión" (prob_EP_RT)	Hasta los 6 meses	0,063176486	0,035030158	0,091322815
	Hasta los 12 meses	0,067380878	0,038378366	0,09638339
	Hasta los 18 meses	0,038525327	0,016258558	0,060792097
	Hasta los 24 meses	0,02825567	0,009084707	0,047426633
Prabilidad de morir durante el estado de salud "Estable" (prob_EM_RT)	Hasta los 6 meses	0,0242577	0,006458213	0,042057188
	Hasta los 12 meses	0,078829118	0,047652532	0,110005704
	Hasta los 18 meses	0,143785253	0,103191085	0,184379421
	Hasta los 24 meses	0,198553914	0,15240181	0,244706018
Prabilidad de mantenerse en el estado de salud "Progresión" (prob_P_RT)	Hasta los 6 meses	0,282007191	0,22994706	0,334067323
	Hasta los 12 meses	0,145605848	0,104798943	0,186412754
	Hasta los 18 meses	0,080089794	0,048686411	0,111493176
	Hasta los 24 meses	0,050019794	0,024799894	0,075239693
Prabilidad de morir durante el estado de salud "Progresión" (prob_PM_RT)	Hasta los 6 meses	0,0242577	0,006458213	0,042057188
	Hasta los 12 meses	0,078829118	0,047652532	0,110005704
	Hasta los 18 meses	0,143785253	0,103191085	0,184379421
	Hasta los 24 meses	0,198553914	0,15240181	0,244706018

En cuanto a las distribuciones de probabilidad, para el caso de los costos de las tecnologías evaluadas se utilizó la distribución triangular por su amplio uso en análisis económico debido a que permite incorporar un escenario pesimista, uno optimista y uno que puede considerarse como promedio (44). De manera que para esta evaluación económica fue posible utilizar los valores mínimo, promedio y máximo de los costos para parametrizar sus distribuciones.



Para el caso de las distribuciones de las utilidades, estas fueron simuladas con distribución beta. Los parámetros de dichas distribuciones fueron calculados de la siguiente forma (45):

Si tenemos que:

$$s = \frac{\text{límite superior} - \text{límite inferior}}{2 * 1,96} \therefore s^2 = \left( \frac{\text{límite superior} - \text{límite inferior}}{2 * 1,96} \right)^2$$

Entonces podemos calcular los parámetros para la **distribución beta** así:

$$\alpha = \frac{\bar{x}^2 * (1 - \bar{x})}{s^2} ; \beta = \frac{\bar{x} * (1 - \bar{x})}{s^2} - \alpha$$

**Tabla 2.** Distribuciones de probabilidad empleadas en la comparación 1.

Variable	Distribución utilizada	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución	
			$\alpha$	$\beta$
Probabilidad de morir durante el estado estable con radioterapia	Beta		0,64957041	2,598281638
Probabilidad de pasar del estado estable a progresión con PS			14,8511454	23,2287146
Probabilidad de mantenerse en el estado de progresión con PS			20,96778647	18,00579433
Probabilidad de mantenerse en el estado de progresión con radioterapia			16,05983446	22,45295801
Utilidad del estado de salud estable con RT	Beta		3,22259434	0,688795805
Utilidad del estado de salud estable con PS			2,709534505	0,939178806
Utilidad del estado de salud progresión con RT			2,537866668	0,932008459

Variable		Valor esperado de la distribución	Mín	Prom	Máx
Costo de la dosis de TMZ en concomitancia con la radioterapia	Triangular		\$ 168.796	\$ 187.210	\$ 196.182
Costo de la radioterapia			\$ 16.027.356	\$ 16.668.451	\$ 18.976.390

**Comparación 2.** Parámetros del modelo PS+BEV comparado con PS.

Para el cálculo de las probabilidades de transición entre estados de salud se tuvo en cuenta la información proveniente de los de Chinot y colaboradores (47) y Gilbert y colaboradores (48).

Ambos estudios reclutaron pacientes mayores de edad con diagnóstico reciente y confirmación histológica de GBM, y fueron aleatorizados para que recibieran PS o PS+BEV (n= 309 y 463; n= 458 y 312). Ambos estudios midieron la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. El primer estudio (47) tuvo un periodo de seguimiento de 18 meses y el segundo (48) de dos años. Los dos estudios ajustaron curvas de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad de sobrevida global y de sobrevida libre de progresión, y de allí se extrajeron las probabilidades de transición para el presente modelo.

Ambos estudios concluyeron que el uso de primera línea de BEV no mejoró la sobrevida global en pacientes con GBM recién diagnosticado y que la sobrevida libre de progresión no alcanzó el objetivo de mejora previamente identificado con el PS, ya que no fueron significativamente diferentes. También se concluyó en ambos estudios que la calidad de vida no se vio afectada por la inclusión del BEV desde la primera línea junto con el PS, por lo que se pudo elaborar el supuesto de asumir ponderaciones de calidad de vida iguales para ambas tecnologías es justificado.

Se asumió que la probabilidad de mantenerse en el estado estable con cada alternativa, fue igual a la probabilidad de sobrevida libre de progresión reportada en esos dos estudios. Con la probabilidad de la sobrevida global se calcularon las probabilidades de transitar del estado estable y del estado de progresión a la muerte. Esto fue posible de asumir debido a que los pacientes no regresan del estado de progresión al estado estable, por lo que la sobrevida global hace referencia a la probabilidad de sobrevivir desde el momento del diagnóstico y confirmación histológica, hasta el final de la vida, independientemente del estado de salud en que se encuentre el paciente.

Finalmente, se obtuvieron las matrices de probabilidades de transición que se muestran en la Tabla 3 (que sirvieron para alimentar el modelo del PS+BEV comparado con PS):

**Tabla 3.** Parámetros del modelo para la comparación 2.

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para PS		Valor esperado	Análisis de sensibilidad	
			Mín	Máx
Probabilidad de mantenerse en el estado estable (prob_E_PS)	Hasta 1 año	0,015	0,002	0,029
	Hasta 2 años	0,000	0,000	0,000
Probabilidad de transitar del estado "Estable" al estado "Progresión" (prob_EP_PS)	Hasta 1 año	0,055	0,030	0,080
	Hasta 2 años	0,055	0,030	0,080
Probabilidad de morir durante el estado de salud "Estable" (prob_EM_PS)	Hasta 1 año	0,034	0,017	0,050
	Hasta 2 años	0,095	0,068	0,122
Probabilidad de mantenerse en el estado de salud "Progresión" (prob_P_RT)	Hasta 1 año	0,087	0,061	0,112
	Hasta 2 años	0,029	0,014	0,045
	Hasta 1 año	0,03	0,017	0,050

Probabilidad de morir durante el estado de salud "Progresión" (prob_PM_RT)	Hasta 2 años	0,095	0,068	0,122
Parámetros del modelo: probabilidades de transición para PS+BEV		Valor esperado	Análisis de sensibilidad	
			Mín	Máx
Probabilidad de mantenerse en el estado estable (prob_E_PS)	Hasta 1 año	0,049	0,025	0,073
	Hasta 2 años	0,006	-0,003	0,014
Probabilidad de transitar del estado "Estable" al estado "Progresión" (prob_EP_PS)	Hasta 1 año	0,026	0,008	0,044
	Hasta 2 años	0,026	0,008	0,044
Probabilidad de morir durante el estado de salud "Estable" (prob_EM_PS)	Hasta 1 año	0,027	0,012	0,041
	Hasta 2 años	0,086	0,055	0,112
Probabilidad de mantenerse en el estado de salud "Progresión" (prob_P_RT)	Hasta 1 año	0,102	0,068	0,129
	Hasta 2 años	0,034	0,014	0,050
Probabilidad de morir durante el estado de salud "Progresión" (prob_PM_RT)	Hasta 1 año	0,027	0,009	0,041
	Hasta 2 años	0,086	0,055	0,112

**Tabla 4.** Distribuciones de probabilidad empleadas en la comparación 2.

Variable	Distribución utilizada	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución	
			$\alpha$	$\beta$
Calidad de vida percibida en el estado de salud progresión	Beta	0,06033	0,739384368	11,39161428
Calidad de vida percibida en el estado de salud estable		0,07351	1,965090685	24,61413408
	Distribución utilizada	Promedio	Mín	Máx
Costo de la dosis de TMZ en concomitancia con la radioterapia	Triangular	\$ 187.209,69	168796,1	\$ 196.182,00
Costo de la radioterapia		\$ 16.668.451	\$ 16.027.356	\$ 18.976.390
Costo de ondansetrón		\$ 6.910,07	\$ 5.922,73	\$ 13.283,92

### 2.5.3 Desenlaces y valoración

De acuerdo con las recomendaciones para el desarrollo de evaluaciones económicas de tecnologías en salud en Colombia (1), los desenlaces se valoraron con respecto a la calidad de vida que los pacientes percibieron en cada uno de los estados de salud del modelo, y con respecto a cada una de las tecnologías evaluadas.

Dado que en Colombia no se cuenta todavía con un tarifario social de valoraciones de estados de salud, y dado que para esta evaluación económica no fue posible llevar a cabo un estudio que permitiera obtener dichos valores, fue necesario obtener dichas ponderaciones a partir de la literatura (18, 40).

Desde la página web de la *CEVR Value Databases at Tufts Medical Center* no fue posible obtener valoraciones de estados de salud descritos a partir del sistema EQ-5D, así como tampoco fue posible obtenerlas luego de llevar a cabo una revisión de literatura biomédica con términos asociados a la calidad de vida, el glioblastoma multiforme y las tecnologías evaluadas. Sin embargo, fue posible identificar una ETES comisionada por NICE (39) en donde recurrieron al uso de estimaciones de utilidad que fueron calculadas por el Panel de Valoración de Salud (PVS) del *National Health System*, que es un proyecto piloto liderado por PenTAG en colaboración con las Universidades de Southampton y Sheffield.

El PVS cuenta con 93 miembros familiarizados con el uso del *standard gamble* (SG) para el cálculo de utilidades basadas en las preferencias. Aunque las estimaciones llevadas a cabo por el PVS no representan en términos demográficos, las preferencias de la población general por estados de salud, NICE consideró que hacer uso de estas valoraciones para la ETES que ellos comisionaron (39), introducía menos sesgo que utilizar valoraciones de calidad de vida provenientes de los médicos.

La recolección de datos fue llevada a cabo mediante una página web y se utilizaron descripciones breves de los estados de salud característicos del GBM sin intervención, pero también con respecto al uso de cada tecnología. Las ponderaciones de la calidad de vida para dichos estados de salud se observan en la Tabla 5:

**Tabla 5.** Valoraciones de estados de salud para la comparación 1.

Estado de salud con radioterapia	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Estable	0,8239	0,425	0,995	39
Progresión	0,7314	0,125	0,995	39
	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente

		Mín	Máx	
Estable	0,7426	0,175	0,98	39
Progresión	0,7314	0,125	0,995	39

Los valores de la Tabla 3 fueron utilizados para calcular los AVAC de la comparación 1 de esta evaluación económica.

En el caso de la comparación 2, fue preciso utilizar las mismas ponderaciones de calidad de vida tanto para el PS como el PS+BEV. Esta decisión obedeció a que no se encontraron valoraciones de calidad de vida para los estados de salud cuando al PS se le añade el BEV, por lo que se prefirió utilizar las valoraciones de los estados de salud que estimaron los miembros del PVS, cuando no tuvieron en cuenta ninguna intervención (ver Tabla 6).

**Tabla 6.** Valoraciones de estados de salud para la comparación 2.

Estado de salud	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Estable	0,8872	0,525	1	39
Progresión	0,7314	0,125	0,995	39

## **2.6 Identificación, medición y valoración de costos**

La estimación de los costos esperados para cada estado de salud del modelo fue llevada a cabo mediante un proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados al tratamiento de un paciente en Colombia, mayor de 18 años con GBM de diagnóstico reciente, confirmación histológica y resección macroscópica completa.

La etapa de identificación de recursos se realizó con base en guías de práctica clínica y la consulta con expertos. La etapa de medición de los recursos también partió de la revisión de guías de práctica clínica y estudios clínicos (particularmente el de Lamers y colaboradores (36)), y tanto los recursos identificados como sus respectivas cantidades fueron refinados con los expertos temáticos invitados a participar en el desarrollo de esta evaluación económica (24).

### **2.6.1 Medicamentos**

Se llevó a cabo una búsqueda de los precios de los medicamentos en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de Colombia, entre los meses de enero a diciembre de 2014, utilizando los siguientes filtros: tipo de precio (venta, VEN), tipo de entidad (laboratorio, LAB) y canal (institucional, INS). Para el cálculo del precio unitario de los medicamentos, se calculó el valor promedio ponderado por las unidades vendidas, así como de los precios mínimo y máximo reportados en el SISMED. El cálculo de la participación en el mercado tanto de las distintas presentaciones de los medicamentos, como de los diferentes medicamentos dentro del mercado de interés, se hizo de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el período reportado. Todas las unidades monetarias fueron expresadas en pesos colombianos de 2014 (ver Tabla 7).

En el caso de que alguno de los medicamentos involucrados en la evaluación económica tuviera un precio máximo de venta regulado mediante la Circular 03 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos, este precio fue utilizado para calcular el valor promedio máximo de dicho medicamento.

Tabla 7. Costo de los medicamentos.

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Temozolomi da	Caja por 5 sachets con 1 cápsula cada una de 5 mg	1990738 7-3	0,065	(75 mg/m2) por los 30 días de la radioterapia + 4 semanas de descanso + 6 ciclos de 150-200 mg/m2 diarios por 5 días cada 4 semanas	8661,3 1	25	\$ 1.383,6 8	\$ 1.534,6 3	\$ 1.608,1 8	\$ 47.482,58	75 mg/m2 = \$ 168.796,06 175 mg/m2 = \$ 393.857,47	76 mg/m2 = \$ 187.209,69 175 mg/m2 = \$ 436.822,60	77 mg/m2 = \$ 196.181,96 175 mg/m2 = \$ 457.757,91	\$ 11.984,5 20	\$ 13.291.888	\$ 13.928.919
	Caja por 5 sachets con 1 cápsula cada una de 100 mg	1990738 8-3	0,531			500				NA						
	Caja por 5 sachets con 1 cápsula cada una de 250 mg	1990738 9-3	0,042			1250				\$ 2.374.129,03						
	Caja por 5 sachets con 1 cápsula cada una de 20 mg	1990739 0-3	0,263			100				\$ 189.930,32						
	Caja por 5 sachets con 1 cápsula cada una de 140 mg	2000103 8-3	0,099			700				NA						

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Bevacizumab	Concentrado para solución para infusión de 100mg/4ml	1995600 0-1	1	BEV concomitante con PS (10 mg/kg IV cada 2 semanas por 6 semanas)] + 4 semanas de descanso + [6 ciclos de TMZ (150-200 mg/m2 diarios por 5 días cada 4 semanas) + 6 ciclos de BEV mtto (10 mg/kg IV cada 2 semanas)] + [BEV (15 mg/kg IV cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad)]	11700	100	\$ 6.955,63	\$ 6.955,63	\$ 7.841,65	\$ 784.164,68	10 mg/kg= \$ 4.173.378 15 mg/kg= \$ 626.006,7	11 mg/kg= \$ 4.173.378 15 mg/kg= \$ 626.006,7	12 mg/kg= \$ 4.704.988,08 15 mg/kg= \$ 705.748,21	\$ 81.380.871	\$ 81.380.871	\$ 91.747.268



Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Fenitoina	Caja por 10 ampollas de 5 ml	1993314 6-1	0,000 7	300-400 mg diarios	9000	2500	\$ 9,12	\$ 16,30	\$ 28,66	NA	\$ 2.737,03	\$ 4.891,36	\$ 8.598,50	\$ 82.110,7 8	\$ 146.740,88	\$ 257.955,08
	Caja por 50 ampollas de 5 ml	1993314 6-2	0,000 0			12500										
	Caja por 100 ampollas de 5 ml	1993314 6-3	0,002 9			25000										
	Caja por 10 ampollas de 5 ml	24335-1	0,106 7			500										
	Frasco pet ámbar por 240 ml	26672-2	0,116 0			6000										
	Frasco pet ámbar por 50 cápsulas	30051-5	0,773 7			5000										
Carbamazepina	Caja por 20 grageas de 400 mg	227365-3	0,085	400 mg c/8 horas	36000	8000	\$ 0,25	\$ 0,43	\$ 0,57	NA	\$ 100,80	\$ 172,40	\$ 226,40	\$ 9.072,00	\$ 15.516,00	\$ 20.376,00

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 20 grageas de 200 mg	227376-2	0,054			4000										
	Caja por 30 grageas de 200 mg	44056-5	0,006			6000										
	Caja por 30 grageas de 400 mg	44057-1	0,003			12000										
	Caja por 30 grageas de 200 mg	44969-2	0,000			6000										
	Caja por 300 tabletas de 200 mg	44969-5	0,012			60000										
	Caja por 30 tabletas de 400 mg	45479-1	0,020			12000										
	Caja por 10 tabletas de 400 mg	52226-2	0,000			4000										

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 20 tabletas de 400 mg	52226-3	0,018			8000										
	Caja por 300 tabletas de 200 mg	52437-3	0,039			6000										
	Caja por 40 tabletas de 200 mg	55385-10	0,001			8000										
	Caja por 100 tabletas de 200 mg	55385-12	0,634			20000										
	Caja por 250 tabletas de 200 mg	55385-13	0,000			50000										
	Caja por 1000 tabletas de 200 mg	55385-16	0,000			200000										
	Caja por 100 tabletas de 200 mg	55385-4	0,126			20000										

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 20 tabletas de 200 mg	55385-9	0,001			4000										
Ácido valproico	Caja por 30 tabletas de 200 mg	1980015-3	0,28	750-1500 mg diarios	33750	600	\$ 0,85	\$ 0,86	\$ 0,96	NA	\$ 957,71	\$ 971,55	\$ 1.076,00	\$ 28.731,44	\$ 29.146,44	\$ 32.280,15
	Caja por 30 tabletas de 500 mg	19919300-3	0,17			15000										
	Caja por 30 tabletas de 250 mg	19927563-3	0,00			7500										
	Estuche por 30 tabletas de 250 mg	19944041-2	0,06			7500										
	Frasco por 50 cápsulas de 250 mg	40407-4	0,01			12500										
	Caja con frasco por 30 cápsulas de 125 mg	41190-4	0,02			3750										

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 30 tabletas de 250 mg	47792-1	0,30			75000										
	Caja por 600 cápsulas de 250 mg	47792-2	0,01			150000										
	Caja con frasco por 30 cápsulas de 250 mg	93689-2	0,14			7500										
Clobazam	Caja por 20 comprimidos en blister PVC/aluminio	29114-1	0,59	50 mg diarios	1500	200	\$ 109,63	\$ 130,05	\$ 166,80	NA	\$ 5.481,30	\$ 6.502,26	\$ 8.340,01	\$ 164.439,06	\$ 195.067,74	\$ 250.200,41
	Caja por 20 comprimidos en blister PVC/aluminio	44747-1	0,41			400										
Lamotrigina	Caja por 30 tabletas de 50 mg	19935908-2	0,17	100-400 mg diarios	7500	1500	\$ 0,56	\$ 2,85	\$ 20,48	NA	\$ 140,48	\$ 711,45	\$ 5.119,66	\$ 4.214,29	\$ 21.343,45	\$ 153.589,90
	Caja por 30 tabletas de 100 mg	215608-1	0,58			3000										

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 30 tabletas de 25 mg	215610-1	0,11			750										
	Caja por 30 tabletas de 5 mg	215612-1	0,01			150										
	Caja por 30 tabletas de 200 mg	230133-2	0,13			6000										
Levetiracetam	Caja por 30 tabletas de 1000 mg	1993641-1-1	0,49	500-1000 mg c/8 horas	67500	30000	\$ 1,21	\$ 1,39	\$ 1,97	\$ 71.993,79	\$ 906,42	\$ 1.045,63	\$ 1.477,44	\$ 81.577,37	\$ 94.106,40	\$ 132.969,81
	Caja por 30 tabletas de 1000 mg	1993641-2-2	0,51			15000				\$ 35.996,90						
Irinotecan	Caja de cartón por 5 frascos vial de vidrio ámbar por 5ml	207609-3	1	125 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	2440	500	\$ 398,35	\$ 471,52	\$ 652,07	NA	\$ 80.991,01	\$ 95.867,90	\$ 132.577,87	\$ 971.892,10	\$ 1.150.414,80	\$ 1.590.934,48
Predniso(lona)	Caja por 100 tabletas de 50 mg	1990623-7-3	0,31	25 mg diarios en estado estable; 1	750 mg; 60 mg	5000	\$ 10,85	\$ 11,43	\$ 12,46	NA	750 mg= \$ 271,30; 60 mg= \$ 651,12	750 mg= \$ 285,86; 60 mg= \$ 686,07	750 mg= \$ 311,50; 60 mg= \$ 747,59	750 mg= \$ 8139; 60 mg= \$	750 mg= \$ 8575,86; 60 mg=	750 mg= \$ 9344,89; 60 mg=

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 250 tabletas de 5 mg	1991412-8-4	0,06	mg/kg en estado de progresión		1250								19.533,61	\$ 20.582,07	\$ 22.427,73
	Caja por 30 tabletas de 5 mg	1995343-8-1	0,10			150										
	Caja por 252 tabletas de 5 mg	20600-2	0,22			1260										
	Caja con un frasco de vidrio x 100 ml	224439-2	0,02			100										
	Caja por 100 tabletas de 50 mg	26006-1	0,10			5000										
	Caja por 250 tabletas de 5 mg	54371-1	0,11			1250										

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 30 tabletas de 5 mg	54371-2	0,08			150										
Trimetoprim-sulfametoxazol	Caja de 100 tabletas por 160/800 mg	51063-3	1	160/800 mg diarios (1 tableta diaria)	30	16000/80000	\$ 40,27	\$ 41,67	\$ 47,97	NA	\$ 40,27	\$ 41,67	\$ 47,97	\$ 1.208,09	\$ 1.249,97	\$ 1.439,11
Ondansetrón (antieméticos)	Caja por 10 tabletas	1980701-1	0,368	8 mg cada 8-12 horas	480	80	\$ 740,34	\$ 863,76	\$ 1.660,49	NA	\$ 5.922,73	\$ 6.910,07	\$ 13.283,92	\$ 355.363,67	\$ 414.604,23	\$ 797.035,32
	Caja por 10 tabletas	19924110-1	0,363			8										
	Caja por 10 tabletas	200366-1	0,085			40										
	Caja por 10 tabletas	39415-2	0,184			8										
Dexametasona	Caja por 25 ampollas de 1 ml	19933628-1	0,13	0-8 mg diarios	120	100	\$ 593,00	\$ 644,87	\$ 723,70	NA	\$ 2.372,00	\$ 2.579,48	\$ 2.894,81	\$ 71.159,97	\$ 77.384,32	\$ 86.844,23
	Caja por 100 ampollas por 1 ml	19933628-2	0,13			400										



Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
	Caja por 100 ampolletas por 2 ml	1993476 2-1	0,13			800										
	Caja por 25 ampollas de 2 ml	1993476 2-2	0,12			200										
	Caja por 10 ampollas de 2 ml	1993476 2-3	0,01			80										
	Caja por 100 ampollas de 2 ml	1994277 7-12	0,10			800										
	Caja por 1 ampollas de 2 ml	28346-1	0,17			8										
	Caja por 1 ampollas de 2 ml	28346-16	0,10			8										
	Blister PVC/aluminio por 10 tabletas en caja por 20 tabletas	40785-1	0,10			15										

## 2.6.2 Procedimientos e insumos

Tanto los valores unitarios mínimo, promedio y máximo de los procedimientos involucrados en esta evaluación económica, fueron calculados a partir del manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) de 2001. El ajuste usado para los costos fue de 25 % para los valores mínimos, de 30 % para el caso base y de 48 % para el valor máximo (ver Tabla 8).

**Tabla 8.** Costo de los procedimientos.

Procedimientos				
Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Valor ISS + 25 %	Valor ISS + 30 %	Valor ISS + 48 %
Radiocirugía estereotaxica con acelerador lineal, dosis fraccionada [radioterapia fraccionada en condiciones estereotaxicas] +	923102	\$ 16.027.356	\$ 16.668.451	\$ 18.976.390
Resección tumores del tentorio	16301		\$ 7.371.084	
Resonancia nuclear magnética de cerebro	883101	\$ 457.544	\$ 475.846	\$ 541.732
Tomografía axial computarizada de cráneo simple y con contraste	879113	\$ 152.344	\$ 158.438	\$ 180.375
Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada	890302	\$ 15.638	\$ 16.263	\$ 18.515
Internación servicio de complejidad alta - Habitación tres camas	S11303	\$ 91.125	\$ 94.770	\$ 107.892
Unidad de cuidados intensivos adulto	S12103	\$ 678.700	\$ 705.848	\$ 803.581
Hemograma IV (hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) método automático	902210	\$ 13.769	\$ 14.320	\$ 16.302
Transaminasa glutámico oxalacética o aspartato amino transferasa (TGO-AST)	903867	\$ 5.663	\$ 5.889	\$ 6.704
Bilirrubina total y directa	903809	\$ 6.281	\$ 6.533	\$ 7.437
Deshidrogenasa láctica (LDH)	903828	\$ 7.188	\$ 7.475	\$ 8.510
Uroanálisis con sedimento y densidad urinaria	907107	\$ 4.731	\$ 4.921	\$ 5.602

Finalmente, en la Tabla 9 se muestran los costos por cada estado de salud para cada una de las tecnologías evaluadas:

**Tabla 9.** Costos esperados de cada estado de salud.

Tecnología	Costo esperado del estado de salud	
	Estable	Progresión
Radioterapia	\$ 15.416.168,10	\$ 2.273.216,74
PS	\$ 24.721.382,96	\$ 3.354.403,47

Tecnología	Costo esperado del estado de salud	
	Estable	Progresión
PS	12.126.487,18	\$ 806.047,1
PS+BEV	13.527.578,78	\$ 2,829,418

## 2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

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

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

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

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

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral ( $\lambda$ ), 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  $RICE < \lambda$  (45).

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 (1).

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 (45, 1).

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 (1).

Adicional a los resultados del case base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

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.

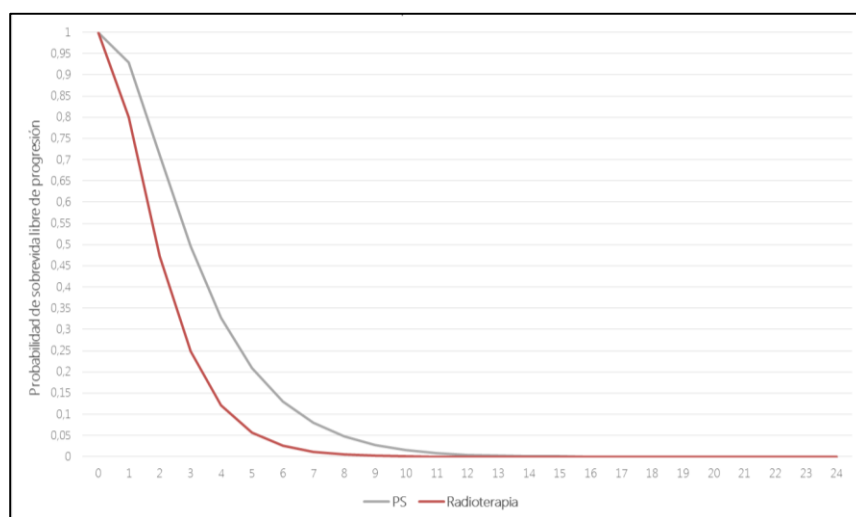
### 3. Resultados

#### 3.1 Resultados del caso base

##### Comparación 1

En la Figura 4 se muestra la curva de supervivencia global estimada.

**Figura 4.** Curva estimada de supervivencia global.



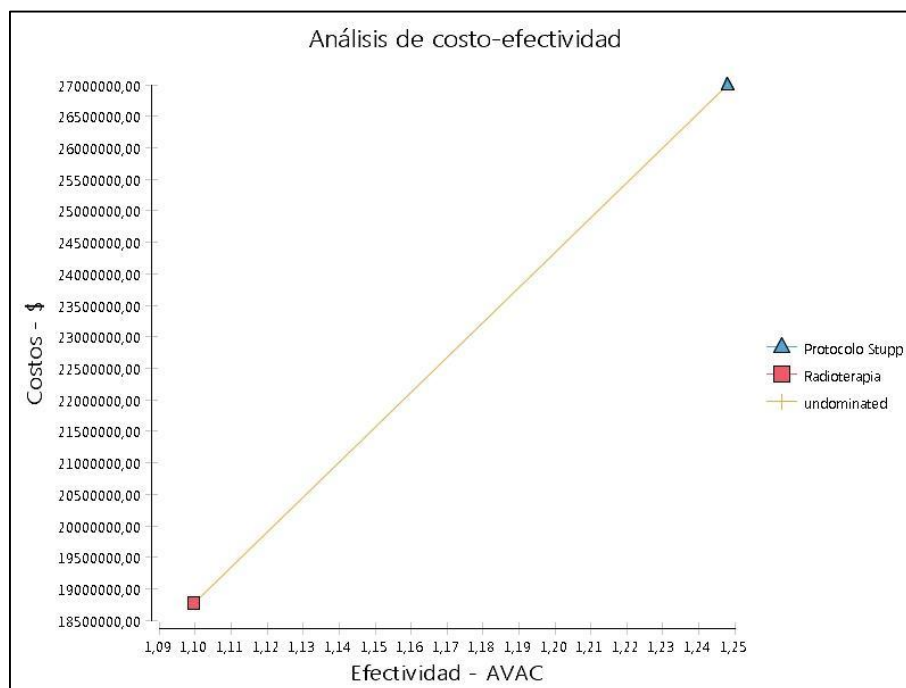
Los resultados del caso base del análisis del PS comparado con radioterapia sola se muestran en la Tabla 10 y en la Figura 5.

**Tabla 10.** Resultados del caso base PS comparado con radioterapia sola.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Radioterapia	\$ 18.770.572		1,1		
PS	\$ 26.994.600	\$ 8.224.028	1,25	0,15	\$ 55.410.625

Los resultados de la Tabla 8 muestran que el PS es una estrategia más costosa pero a la vez más efectiva en términos de aportar AVAC (reporta 1,25 en comparación con los 1,1 AVAC ganados con radioterapia) a los pacientes con GBM de diagnóstico reciente.

Figura 5. Plano de costo-efectividad



Sin embargo, la RICE (\$ 55.410.625) de obtener un AVAC adicional con el PS comparado con la radioterapia sola supera el umbral de 3 veces el PIB per cápita en Colombia (\$ 47.371.945,61), por lo que no podría considerarse costo-efectivo en el contexto local.

## Comparación 2

Los resultados del caso base del análisis del PS+BEV comparado con PS se muestran en la Tabla 11 y en la Figura 6.

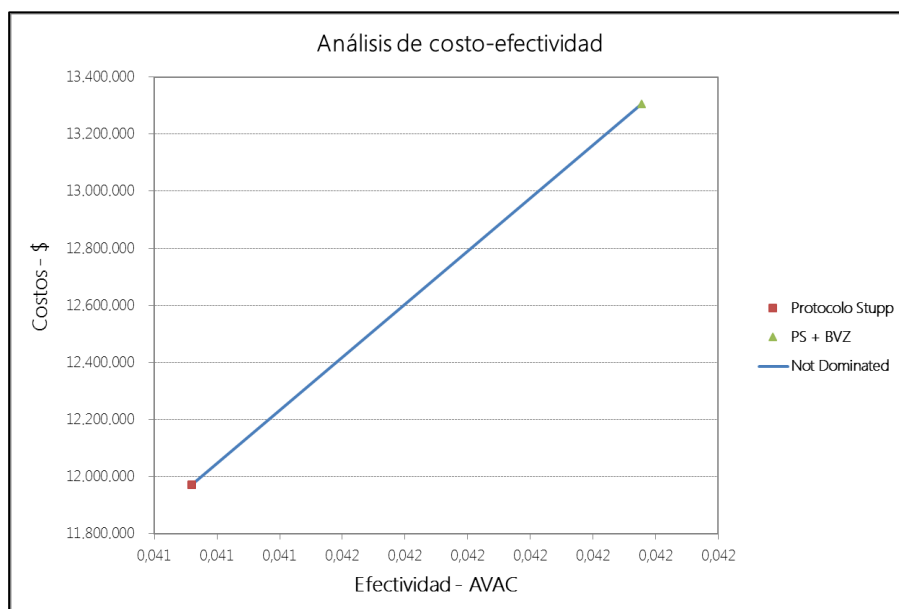
Tabla 11. Resultados del caso base PS+BEV comparado con PS.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
PS+BEV	\$ 11.996.935		0,04		
PS	\$ 13.378.599	\$ 1.381.664	0,04	0	\$ 1.795.371.090

Los resultados de la Tabla 11 muestran que el PS+BEV es una estrategia más costosa pero es en promedio tan efectiva en términos de aportar AVAC a los pacientes con GBM de diagnóstico

reciente, como el PS (que resulta ser una estrategia menos costosa). La RICE del PS+BEV supera los tres PIB per cápita para Colombia, por lo que no se considera una alternativa costo-efectiva para el país.

Figura 6. Plano de costo-efectividad



Sin embargo, la RICE de obtener un AVAC adicional con el PS comparado con PS+BEV supera el umbral de 3 veces el PIB per cápita en Colombia, por lo que no podría considerarse costo-efectivo en el contexto local.

### 3.2 Análisis de sensibilidad

El primer análisis de sensibilidad univariado que se llevó a cabo tuvo que ver con la preferencia de los pacientes por los consumos presentes, que por los consumos futuros. De esa manera, tanto para la comparación 1 como para la comparación se presentan en las Tablas 12 y 13 los resultados del caso base, pero ajustados a tasas de descuento del 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %:

**Tabla 12.** Análisis univariado de tasas de descuento para la comparación 1.

0%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Radioterapia	\$ 19.516.124		1,2		
	PS	\$ 28.114.100	\$ 8.597.976	1,35	0,15	\$ 58.889.216
3,5%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Radioterapia	\$ 18.981.054		1,13		
	PS	\$ 27.310.588	\$ 8.329.534	1,28	0,15	\$ 56.443.815
7%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Radioterapia	\$ 18.505.386		1,06		
	PS	\$ 26.596.468	\$ 8.091.082	1,21	0,15	\$ 54.063.562
12%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	Radioterapia	\$ 17.909.360		0,98		
	PS	\$ 25.701.167	\$ 7.791.806	1,14	0,15	\$ 50.901.687



**Tabla 13.** Análisis univariado de tasas de descuento para la comparación 2.

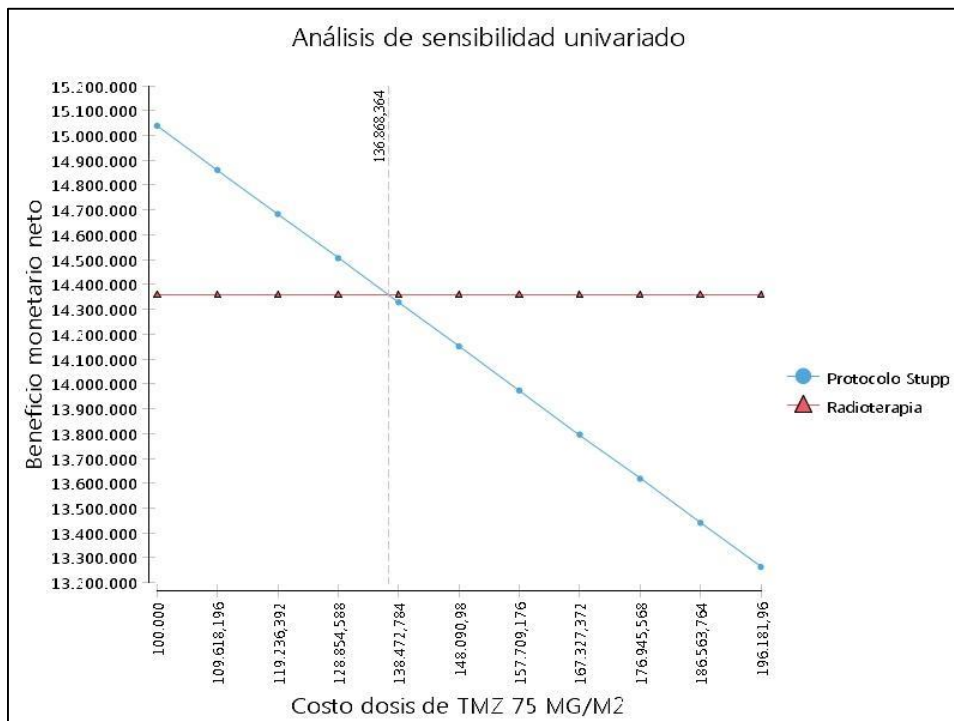
0%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	PS	\$ 12.018.287		0,04		
	PS+BEV	\$ 13.437.441	\$ 1.419.153	0,04	0	\$ 1.748.738.805
3,5%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	PS	\$ 12.003.119		0,04		
	PS+BEV	\$ 13.395.651	\$ 1.392.532	0,04	0	\$ 1.781.428.686
7%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	PS	\$ 11.988.965		0,04		
	PS+BEV	\$ 13.356.611	\$ 1.367.645	0,04	0	\$ 1.813.902.182
12%	Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
	PS	\$ 11.970.314		0,04		
	PS+BEV	\$ 13.305.094	\$ 1.334.780	0,04	0	\$ 1.859.958.997

### Comparación 1

En términos de la calidad de vida percibida por los pacientes, no existe una amplia diferencia entre la radioterapia y el PS. Sin embargo, esta última resulta ser una tecnología que reporta mejores resultados no solo en términos de AVAC sino en términos de sobrevida libre de progresión. De manera que se planteó el análisis de sensibilidad univariado sobre el precio de la TMZ para saber a partir de cuál precio de dosis, esta sería una alternativa costo-efectiva para el contexto colombiano. En la Tabla 12 se observan los resultados de un análisis en el que se redujo el precio de la dosis de TMZ en la fase de concomitancia con radioterapia hasta un precio de \$ 136.868,64 (y todas las demás variables se mantuvieron constantes), que es el precio de dosis a partir del cual el PS sería costo-efectivo para un umbral de disponibilidad a pagar de hasta 3 PIB per cápita. Este análisis es conocido como análisis de umbral.

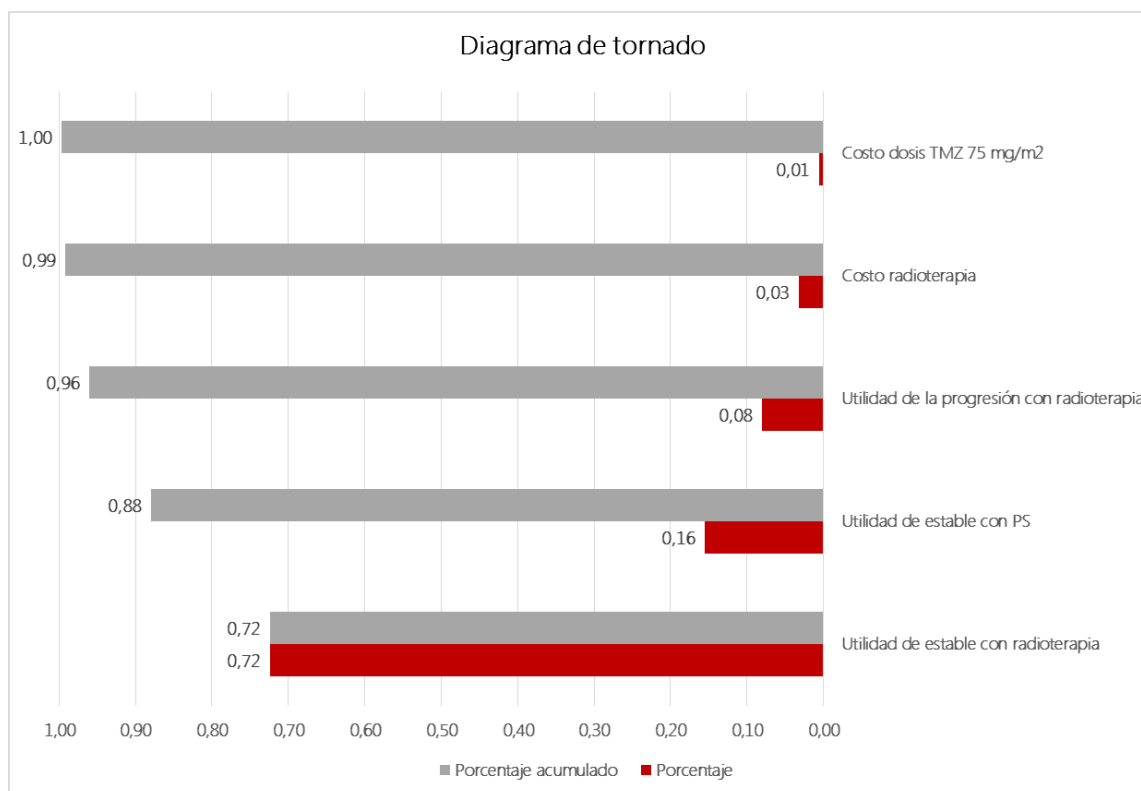
De manera que, para un precio de dosis de TMZ en concomitancia con radioterapia, igual o inferior a \$ 136.868,64, esta sería una alternativa no solamente superior en términos de efectividad, sino que sería costo-efectiva para el contexto colombiano con respecto a tres veces su PIB per cápita (ver Figura 7).

**Figura 7.** Análisis de umbral para la comparación 1



## Comparación 1

Figura 8. Diagrama de tornado para la comparación 1.

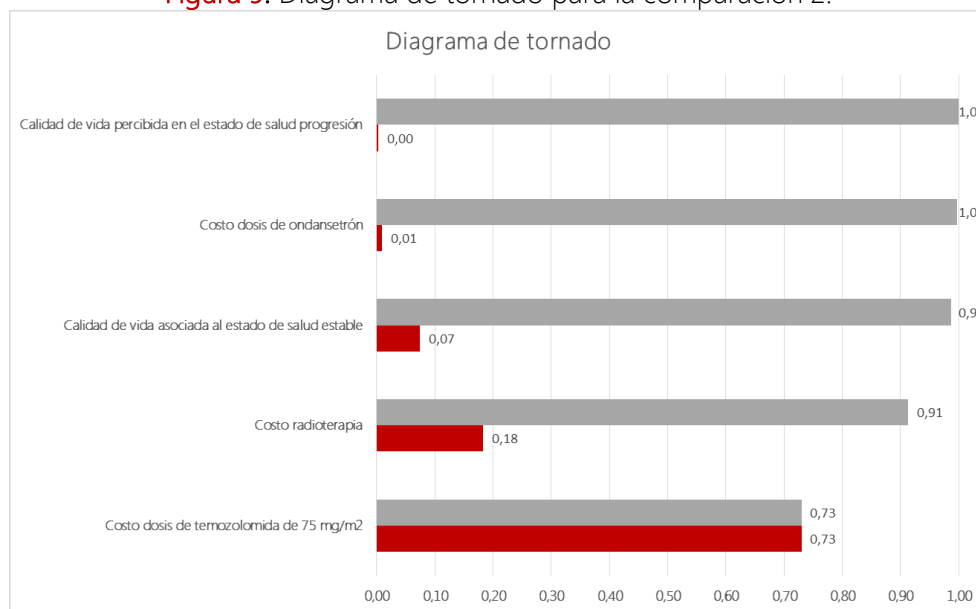


El diagrama de tornado de la comparación del PS con radioterapia nos muestra las variables más contribuyeron a la incertidumbre del modelo. En la Figura 8 se puede observar que la calidad de vida (utilidad) del estable de salud estable (tanto para la radioterapia como para el PS) y la calidad de vida de la progresión asociada a la radioterapia aportan aproximadamente un 96 % de la incertidumbre del modelo, por lo que cambios en estas variables tienen un alto impacto sobre los resultados del modelo. Otro hallazgo importante es que los precios de las tecnologías evaluadas aportan poca incertidumbre dentro del modelo.

Estas variables, que resultaron ser las de mayor influencia en la variabilidad de la RICE, fueron incluidas dentro del análisis de sensibilidad probabilístico que se presenta más adelante.

## Comparación 2

Figura 9. Diagrama de tornado para la comparación 2.



El diagrama de tornado de la comparación del PS+BEV con respecto a PS nos muestra las variables más contribuyeron a la incertidumbre del modelo. En la Figura 9 se puede observar que costo de la dosis de TMZ en la etapa de concomitancia con la radioterapia y el costo de la radioterapia aportan aproximadamente un 91 % de la incertidumbre del modelo, por lo que cambios en estas variables tienen un alto impacto sobre los resultados del modelo.

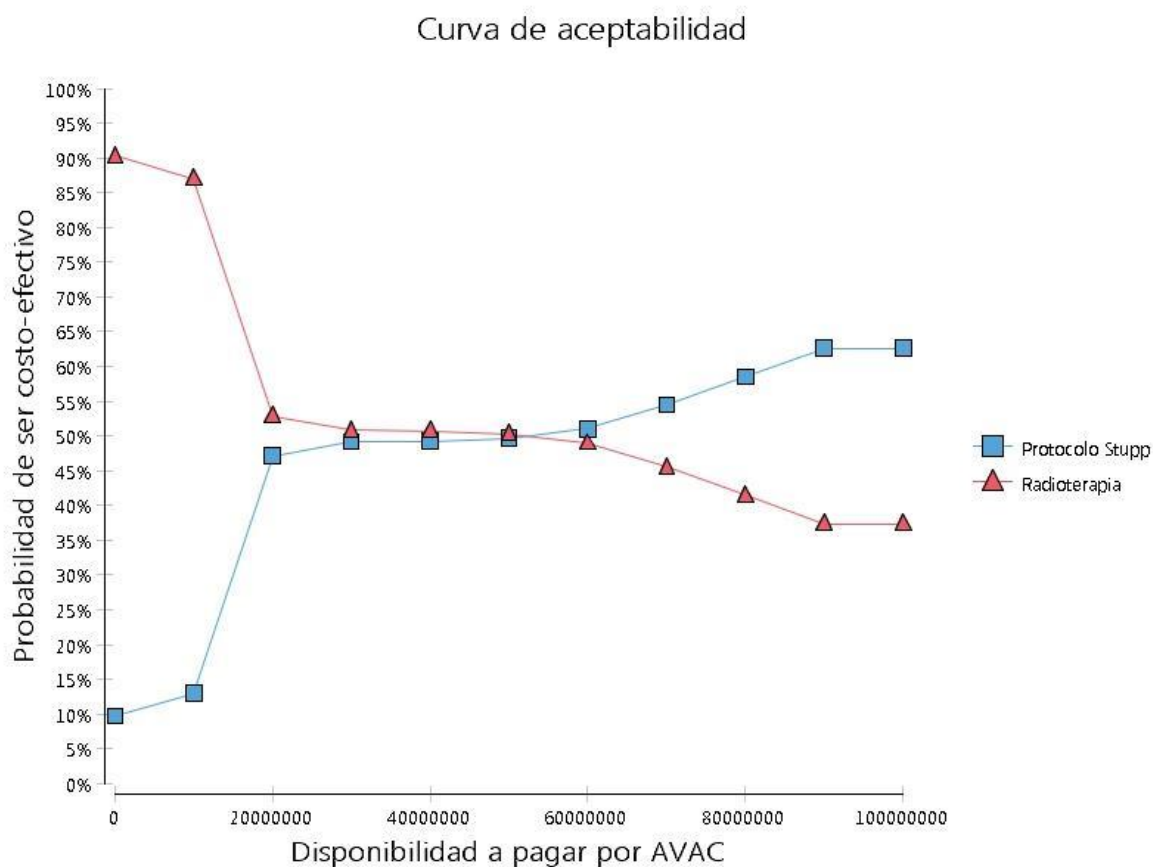
Estas variables, que resultaron ser las de mayor influencia en la variabilidad de la RICE, fueron incluidas dentro del análisis de sensibilidad probabilístico que se presenta más adelante.

## Análisis de sensibilidad probabilístico

### Comparación 1

Con los valores de las distribuciones que se muestran en la Tabla 2 fueron diseñadas las curvas de aceptabilidad que se muestran en la Figura 10. Estas curvas se obtuvieron luego de llevar a cabo 10.000 simulaciones de Monte Carlo.

Figura 10. Curvas de aceptabilidad de PS comparado con radioterapia.

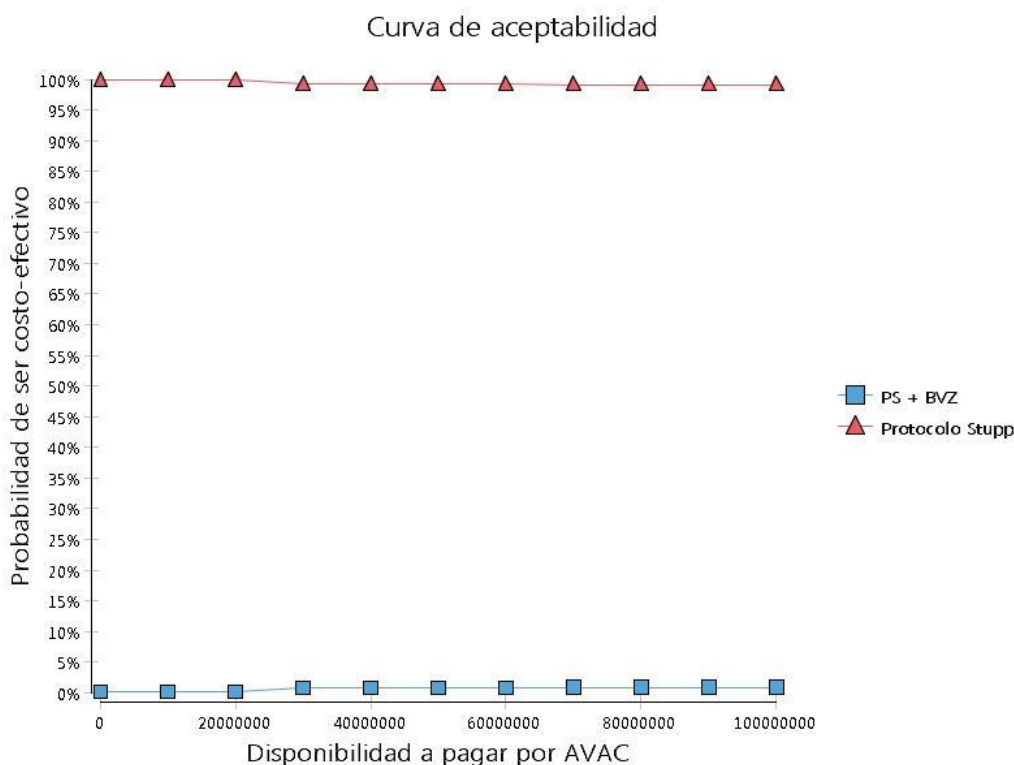


Para que el PS, que es la alternativa más efectiva en términos de AVAC comparada con radioterapia, tenga la mayor probabilidad de ser costo-efectiva, la disponibilidad a pagar por un AVAC adicional para un paciente con diagnóstico reciente de GBM debería ser mayor a \$ 50.000.000. Este valor es mayor que el umbral de 3 veces el PIB per cápita para Colombia.

### Comparación 2

Con los valores de las distribuciones que se muestran en la Tabla 4 fueron diseñadas las curvas de aceptabilidad que se muestran en la Figura 11. Estas curvas se obtuvieron luego de llevar a cabo 10.000 simulaciones de Monte Carlo.

Figura 11. Curvas de aceptabilidad de PS+BEV comparado con PS.



Con disponibilidades a pagar de hasta 3 veces el PIB per cápita, por un AVAC adicional de un paciente mayor de edad en Colombia, con diagnóstico reciente de GBM, la alternativa del PS siempre tendrá mayor probabilidad de ser costo-efectivo con respecto a la alternativa del PS+BEV.

#### 4. Discusión

El GBM es una enfermedad altamente letal aunque poco prevalente dentro de la población colombiana. La incidencia de esta enfermedad así como la tasa de mortalidad por GBM se presentan principalmente sobre personas mayores de edad, y van aumentando con la edad (8), lo que significa que el GBM es una enfermedad que cobra importancia en países que como Colombia, atraviesan la etapa de transición epidemiológica en la que la población va siendo cada vez menos joven unido al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (50, 51). En ese sentido, el tratamiento estándar de primera línea para GBM está relacionado con eventos generadores de costos desde la perspectiva del SGSSS ya que esté incluye la TMZ, que actualmente no se encuentra incluida en el POS.

Así que el PS, que implica la inclusión de TMZ al esquema de radioterapia tanto en fase concomitante como adyuvante para el tratamiento de primera línea de GBM, es una estrategia más costosa pero más efectiva que la radioterapia sola. La RICE del PS comparado con la radioterapia es de \$ 55.410.625, lo que resulta en que no sería una alternativa costo-efectiva para el país. Sin embargo, las diferencias en efectividad no fueron amplias: mientras que la radioterapia otorga 1,1 AVAC, el PS otorga 1,25 AVAC.

Cuando se llevaron a cabo análisis de sensibilidad determinísticos univariados con respecto a la tasa de descuento, utilizando valores de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %, el PS continuo siendo la estrategia más efectiva pero a la vez la más costosa, y su RICE siempre estuvo por encima de los 3 PIB per cápita.

También se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariado con respecto al precio de la dosis de TMZ. Al dejar las demás variables constantes, este análisis mostró que en caso de que el precio de la dosis de TMZ concomitante con radioterapia fuera de \$ 136.868,6 o menos, su RICE comparada con la radioterapia sola, llegaría a ser menor que 3 veces el PIB per cápita y así lograría ser una tecnología costo-efectiva en el contexto colombiano.

Adicionalmente, para evaluar la incertidumbre conjunta de las variables sobre los resultados de la evaluación económica, fueron diseñadas distribuciones de probabilidad para aquellas variables que explicaban el mayor porcentaje del cambio en la RICE del PS comparado con radioterapia sola. Con dichas distribuciones de probabilidad fue posible llevar a cabo una simulación de Montecarlo de 10.000 iteraciones. Las curvas de aceptabilidad resultantes mostraron que solamente con un umbral de disponibilidad a pagar mayor a \$ 50.000.000, el PS comienza a mostrar una probabilidad mayor de ser costo-efectivo con respecto a la radioterapia sola.

En cuanto a la segunda comparación reportada en esta evaluación económica, la RICE del PS+BEV comparado con el PS fue de \$ 1.795.371.090, por lo que no se considera una estrategia costo-efectiva para el contexto colombiano. Adicionalmente, es una estrategia tan efectiva como el PS en términos de lograr AVAC adicionales, de manera que no puede considerarse superior en términos de efectividad al PS.

Cuando se llevaron a cabo análisis de sensibilidad determinísticos univariados con respecto a la tasa de descuento, utilizando valores de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %, el PS+BEV continuo siendo la estrategia más costosa, y su RICE siempre estuvo por encima de los 3 PIB per cápita.

Adicionalmente, para evaluar la incertidumbre conjunta de las variables sobre los resultados de esta comparación, fueron diseñadas distribuciones de probabilidad para aquellas variables que explicaban el mayor porcentaje del cambio en la RICE del PS+BEV comparado con el PS. Con dichas distribuciones de probabilidad fue posible llevar a cabo una simulación de Montecarlo de 10.000 iteraciones. Las curvas de aceptabilidad resultantes mostraron que para umbrales de disponibilidad entre 1 y 3 veces el PIB per cápita colombiano, el PS+BEV no muestra una mayor probabilidad de ser costo-efectivo con respecto al PS.

Es importante mencionar que el modelo de esta evaluación económica fue adoptado de evaluaciones previamente publicadas y que los resultados de las dos comparaciones son consistentes con las evaluaciones económicas mencionadas (37-38, 47-48). Messalli y colaboradores (37) y Wu y colaboradores (38), mostraban que en términos del valor esperado de los AVAC, ni el PS ni la radioterapia mostraban un alto impacto ni grandes diferencias, aunque siempre resultaba ser superior el PS. Sin embargo, la inclusión de TMZ a la radioterapia solamente resultaba costo-efectiva para valores de disponibilidad a pagar que eran demasiado altos para los sistemas de salud de los países de origen de los estudios.

Con respecto a la segunda comparación, los resultados de esta evaluación económica fueron similares a los resultados de la evaluación publicada por Kovic y colaboradores en 2015 (48), en donde concluían que el BEV tenía una efectividad limitada en comparación con la TMZ y por lo tanto, no era probable que resultará ser una estrategia costo-efectiva en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de GBM.

De otro lado, en Colombia la inclusión de BEV al PS es un uso *off-label* del BEV para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de GBM. Sin embargo, en el marco del proceso de participación y deliberación con los expertos temáticos que fueron invitados a contribuir con esta evaluación económica (24), se consideró relevante contestar la pregunta de evaluación económica también para el uso de dicho medicamento.

En cuanto a las limitaciones importantes de los resultados de esta evaluación económica, una de ellas es la ausencia de un tarifario social del cual extraer las ponderaciones de calidad de vida para la población colombiana. Un aspecto importante que vale la pena tener en cuenta al momento de leer los resultados de estas evaluaciones económicas, es que la efectividad de las tecnologías medida como la calidad de vida percibida por los pacientes en cada uno de los estados de salud de la enfermedad, no es marcadamente diferente entre tratamientos. Además, para la segunda comparación (PS+BEV vs. PS) se tuvieron que usar las mismas utilidades (solamente asociadas a estados de salud y no a los tratamientos) para cada tecnología. Esto, porque no se encontraron valoraciones para el PS+BEV, de manera que era preferido usar esas valoraciones generales para no castigar ni sobreestimar la calidad de vida en ninguno de los dos tratamientos.

También es importante mencionar que, según lo manifestado por los expertos temáticos invitados a participar de este proceso, los recursos identificados para el costeo de esta evaluación económica obedecen más al diseño propio de los estudios clínicos, que al manejo cotidiano de los pacientes. Esto se debe a que la alta letalidad de la enfermedad y su potencial capacidad de inhabilitar al paciente, ocasionan que los médicos acompañen más al paciente y lo traten con cuidado paliativo, a que lo lleven al tratamiento con segundas líneas de quimioterapia, segundas radioterapias o resecciones.



Otra limitación de esta evaluación económica tuvo que ver con la falta de un comparador común para los análisis, lo que implicó llevar a cabo dos comparaciones y analizar los resultados de cada una de manera separada.

En el marco del desarrollo de esta evaluación económica también fue posible identificar una limitación que es, a su vez, puede considerarse como una oportunidad de investigaciones futuras: es preciso revisar el ajuste a las tarifas que se encuentran registradas en el manual tarifario del ISS 2001, para que su uso no pierda vigencia.

Los resultados de esta evaluación económica sugieren que es pertinente evaluar la factibilidad de recalcular el precio de la dosis de TMZ en concomitancia con la radioterapia, y que es pertinente evaluar la posibilidad de desestimular el uso *off-label* del BEV desde la primera línea de tratamiento del GBM, dado que la evidencia muestra que su valor terapéutico está relacionado con el uso en la segunda línea de tratamiento.

Finalmente, es importante reconocer el apoyo de los expertos temáticos invitados a participar en el desarrollo de esta evaluación económica. Todos los aportes hechos por ellos fueron considerados y discutidos por el grupo desarrollador de esta evaluación económica. En el marco de dicho proceso participativo no fueron identificadas consideraciones éticas ni de equidad que fueran susceptibles de ser incluidas en el modelo analítico de esta evaluación económica.

## 5. Conclusiones

La inclusión de TMZ concomitante con radioterapia y luego en terapia adyuvante (PS) es una estrategia más efectiva en términos de AVAC ganados con respecto a la radioterapia sola, pero a la vez es la estrategia más costosa y no es una alternativa costo-efectiva desde la perspectiva del SGSSS. Y solamente con una disponibilidad a pagar mayor de \$ 50.000.000 por AVAC ganado para pacientes con GBM de reciente diagnóstico, esta sería una estrategia con mayor probabilidad de ser costo-efectiva para Colombia.

Sin embargo, un análisis de sensibilidad sobre el precio de la dosis de TMZ mostró que en caso de que el precio de la dosis de TMZ concomitante fuera de \$ 136.868,6 o menos, esta se convertiría en una estrategia costo-efectiva para Colombia.

La inclusión de BEV al PS para el tratamiento de pacientes con reciente diagnóstico de GBM es un uso *off-label* de dicho medicamento en Colombia. La estrategia de PS+BEV es una estrategia más costosa pero no más efectiva que el PS (el cual ya incluye la TMZ) en términos de AVAC ganados. La RICE del PS+BEV es mayor a 3 veces el PIB per cápita, por lo que no se considera una alternativa costo-efectiva desde la perspectiva del SGSSS. Con una disponibilidad a pagar de hasta 3 veces el PIB per cápita, la estrategia del PS+BEV no tiene una mayor probabilidad de ser costo-efectiva con respecto al PS para Colombia.

Para el desarrollo de esta evaluación económica no fue posible llevar a cabo una única comparación del PS (que incluye la TMZ) y del PS+BEV, ambos con respecto a la radioterapia sola.

Es pertinente evaluar la factibilidad de recalcular el precio de la dosis de TMZ en concomitancia con la radioterapia, así como la posibilidad de desestimular el uso *off-label* del BEV para la primera línea de tratamiento del GBM. De otro lado, los resultados de esta evaluación económica permiten evaluar la posibilidad de establecer un precio de cobertura para todo un tratamiento (en este caso, el PS que ya contiene la TMZ) y no solo un precio para cada componente de un protocolo de tratamiento como el que se analizó en este reporte.

## Referencias bibliográficas

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual Metodológico para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf>
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual Metodológico de Participación y Deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20Participacio%CC%81n%2030%20sep.pdf>
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. Londres: NICE; 2007. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/resources/guidance-carmustine-implants-and-temozolomide-for-the-treatment-of-newly-diagnosed-highgrade-glioma-pdf>
4. American Brain Tumor Association (ABTA). Glioblastoma y astrocitoma maligno. Chicago: ABTA; 2012 [actualizada 2015; citada 05 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.abta.org/resources/spanish-language-publications/glioblastoma-y-astrocitoma-maligno.pdf>
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007 Aug; 114(2): 97-109.
6. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al; European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. Lancet Oncol. 2014 Aug; 15(9):e395-403.
7. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro Oncol. 2013 Nov; 15 Suppl 2: ii1-56.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [base de datos en Internet]. Francia: 2015 [actualizada 2015; citada 04 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
9. Berrocal A, Gil M, Gallego Ó, Balaña C, Pérez Segura P, García-Mata J, Reynes G; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM guideline for the treatment of malignant glioma. Clin Transl Oncol. 2012 Jul; 14(7): 545-50.
10. Loaiza S, Arenas P, Parejo K, Vanegas E, Bruges R, Garzón A, et al. Efectividad y seguridad de temozolamida, en monoterapia o como terapia combinada con radioterapia, comparada con radioterapia o bevacizumab para gliomas malignos. Reporte N° 130. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social;

- 2014 [actualizada 2015; citada 05 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Reporte%20temozolimida.pdf>
11. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31; 359(5): 492-507.
  12. Mangiola A, Anile C, Pompucci A, Capone G, Rigante L, De Bonis P. Glioblastoma therapy: going beyond Hercules Columns. *Expert Rev Neurother*. 2010 Apr; 10(4): 507-14.
  13. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep; 49(3): 333-43.
  14. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 1980 Dec 4; 303(23): 1323-9.
  15. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002 Mar 23; 359(9311): 1011-8.
  16. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev*. 1997 Jan; 23(1): 35-61.
  17. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000 Sep; 83(5): 588-93.
  18. Taphoorn MJ, Stupp R, Coens C, Osoba D, Kortmann R, van den Bent MJ, et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005 Dec; 6(12): 937-44.
  19. Wasserfallen JB, Ostermann S, Pica A, Mirimanoff RO, Leyvraz S, Villemure JG, et al. Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer*. 2004 Nov 1; 101(9): 2098-105.
  20. Curry RC, Dahiya S, Alva Venur V, Raizer JJ, Ahluwalia MS. Bevacizumab in high-grade gliomas: past, present, and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 Apr; 15(4): 387-97.
  21. Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. The future of high-grade glioma: Where we are and where are we going. *Surg Neurol Int*. 2015 Feb 13; 6(Suppl 1): S9-S44.
  22. Castro BA, Aghi MK. Bevacizumab for glioblastoma: current indications, surgical implications, and future directions. *Neurosurg Focus*. 2014 Dec; 37(6): E9.
  23. Nanegrungsunk D, Onchan W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Current evidence of temozolomide and bevacizumab in treatment of gliomas. *Neurol Res*. 2015 Feb; 37(2): 167-83.
  24. Informa del Proceso de Participación y Deliberación.
  25. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4: CD007415.

26. Yin AA, Zhang LH, Cheng JX, Dong Y, Liu BL, Han N, Zhang X. Radiotherapy plus concurrent or sequential temozolomide for glioblastoma in the elderly: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 24; 8(9): e74242.
27. Yin AA, Cheng JX, Zhang X, Liu BL. The treatment of glioblastomas: a systematic update on clinical Phase III trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Sep; 87(3): 265-82.
28. Yang LJ, Zhou CF, Lin ZX. Temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: a systematic review. *Cancer Invest*. 2014 Feb; 32(2): 31-6.
29. Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, Prados MD, Olson JJ, Reaman GH, Zaknoen SL. A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro Oncol*. 2002 Oct; 4(4): 261-7.
30. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al; Société Française de Neurochirurgie (SFNC); Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC); Société Française de Neuropathologie (SFNP); Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol*. 2010 Jul; 12(7): 725-35.
31. Broniscer A, Chintagumpala M, Fouladi M, Krasin MJ, Kocak M, Bowers DC, Iacono LC, Merchant TE, Stewart CF, Houghton PJ, Kun LE, Ledet D, Gajjar A. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *J Neurooncol*. 2006 Feb; 76(3): 313-9.
32. Motomura K, Natsume A, Kishida Y, Higashi H, Kondo Y, Nakasu Y, Abe T, Namba H, Wakai K, Wakabayashi T. Benefits of interferon- $\beta$  and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: A multicenter study. *Cancer*. 2011 Apr 15; 117(8): 1721-30.
33. Oike T, Suzuki Y, Sugawara K, Shirai K, Noda SE, Tamaki T, Nagaishi M, Yokoo H, Nakazato Y, Nakano T. Radiotherapy plus concomitant adjuvant temozolomide for glioblastoma: Japanese mono-institutional results. *PLoS One*. 2013 Nov 12; 8(11): e78943.
34. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352(10): 987-96.
35. American Cancer Society [Internet]. USA: 2015 [actualizada 06 de marzo de 2014; citada 05 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/radioterapia/radioterapia-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-what-is-radiation-therapy>
36. Lamers L, Stupp R, van den Bent M, Al MJ, Gorlia T, Wasserfallen J, et al; EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study. *Cancer*. 2008 Mar 15; 112(6): 1337-44.
37. Wu B, Miao Y, Bai Y, Ye M, Xu Y, Chen H, Shen J, Qiu Y. Subgroup economic analysis for glioblastoma in a health resource-limited setting. *PLoS One*. 2012;7(4):e34588.

38. Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. *Neuro Oncol*. 2013 Nov; 15(11): 1532-42.
39. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Nov; 11(45): iii-iv, ix-221.
40. Antropometría Histórica, Documento #45.PDF - DTSER-45.pdf [Internet]. [citado el 03 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.banrep.gov.co/docum/Lectura\\_finanzas/pdf/DTSER-45.pdf](http://www.banrep.gov.co/docum/Lectura_finanzas/pdf/DTSER-45.pdf)
41. *Evaluación de seis fórmulas usadas para el cálculo de la superficie corporal* [Internet]. [citado el 03 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/download/43328/44625>
42. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. *A Pocket Guide to Epidemiology*. New York: Springer; 2007. 281 p.
43. Fleurence RL, Hollenbeck CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling: Transformation, Translation and Appropriate Application. *PharmacoEconomics*. 2007;25(1):3-6.
44. Olivares-Pacheco J, Elal-Olivero D, Gómez H, Bolfarine H. Una reparametrización de la distribución triangular basada en las distribuciones skew-simétricas. *Rev Col Estadística* 2009; 32 (1): 145-156.
45. Briggs AH. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics* 2000 May; 17 (5): 479-500.
46. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009 May; 10 (5): 459-66.
47. Chinot OL, Wick W, Cloughesy T. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):2049.
48. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20; 370 (8): 699-708.
49. 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.
50. Kovic B, Xie F. Economic Evaluation of Bevacizumab for the First-Line Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10; 33 (20): 2296-302.
51. Diebold G, Ducray F, Henaine AM, Frappaz D, Guyotat J, Cartalat-Carel S, et al. Management of glioblastoma: comparison of clinical practices and cost-effectiveness in two cohorts of patients (2008 versus 2004) diagnosed in a French university hospital. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Dec; 39 (6): 642-8.
52. Cassen RH. Economic implications of demographic change. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993 Apr; 87 Suppl 1:S13-8.

53. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. Milbank Q. 2005; 83(4): 731-57.

## Anexos

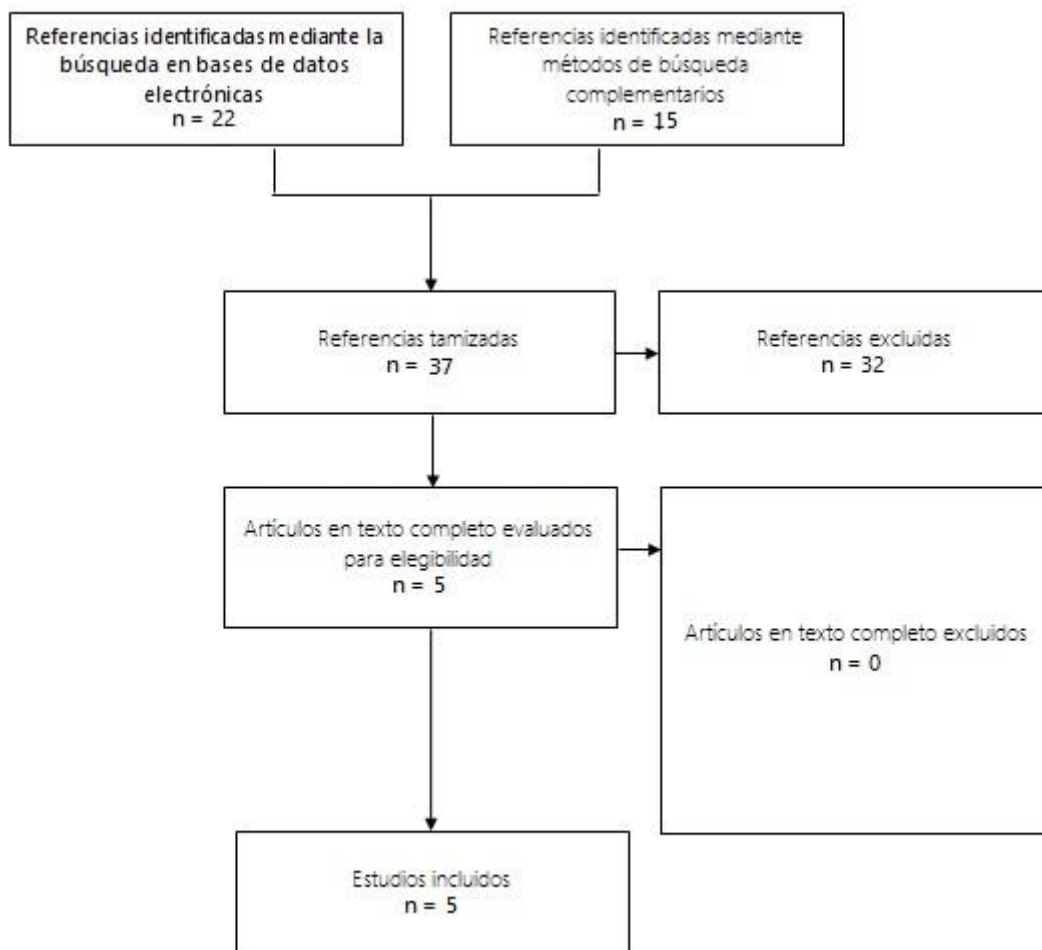
### Anexo 1. Información de tecnologías en salud.

Intervención	Comparadores	Inclusión POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Temozolomida	Radioterapia	No	Si	Si	Se inicia primero una fase concomitante con radioterapia, administrando 75mg/m <sup>2</sup> durante 42 días; al finalizar esta etapa se esperan cuatro semanas y se inicia la fase monoterapia que consiste en administrar 150mg/m <sup>2</sup> durante 5 días, cada 28 días, por 6 ciclos.	Su prescripción debe realizarse por un médico especialista en un centro habilitado para el tratamiento integral del cáncer; adicionalmente se debe hacer seguimiento farmacoterapéutico. Debe realizarse cuadro hemático antes de iniciar el tratamiento y semanalmente durante el periodo concomitante a la radioterapia; Debe realizarse seguimiento a la función hepática, al inicio, a la mitad del primer ciclo, antes de cada ciclo de tratamiento y a las dos y cuatro semanas al terminar el tratamiento. Debe realizarse un conteo de linfocitos por cada ciclo de tratamiento. Dadas las posibilidades de causar <i>neumonía por Pneumocystis</i> Pneumonia, se debe hacer seguimiento a estos síntomas	Comunes Dermatológicos: alopecia 55 a 69%. Gastrointestinales: constipación 6 a 33%, náusea y vómito 42 a 53%. Neurológicos: dolor de cabeza 41%, convulsiones 23%. Otros: fatiga. Serios: Dermatológicos: eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, necrosis toxica epidérmica Hematológicos: anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide, mielosupresión, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia. Hepáticos: hepatotoxicidad, hiperbilirubinemia, aumento de enzimas hepáticas. Inmunológicos: neumonía por <i>Pneumocystis</i>

**Anexo 2.** Búsqueda de literatura económica.

Reporte de búsqueda electrónica		
Tipo de búsqueda		Nueva
Base de datos		NHS, EED
Plataforma		CRD
Fecha de búsqueda		21/06/2015
Rango de fecha de búsqueda		2005 - 2015
Restricciones de lenguaje		Sin restricción
Estrategia de búsqueda	1	(MeSH DESCRIPTOR Glioma EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Malignant Glioma EXPLODE ALL TREES)
	2	Malignan* NEAR3 Glioma*
	3	(MeSH DESCRIPTOR radiotherapy EXPLODE ALL TREES)
	4	radiotherap*
	5	Temozolomide OR Temodar OR Temodal OR Temcad
	6	Stupp OR Stupp protocol OR (Stupp NEAR3 protocol)
	7	bevacizumab OR avastin
	8	((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015
	9	#1 OR #2
	10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
	11	#8 AND #9 AND #10
Referencias identificadas		22
Referencias sin duplicados		22





### Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Lamers L, Stupp R, van den Bent M, Al M, Gorlia T, Wasserfallen J, Mittmann N, Soo J, Crott R, Uyl-de Groot C; 2008.	Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981	Evaluación económica anidada a ensayo clínico aleatorizado fase 3. El desenlace principal del estudio fue la supervivencia global. Los costos incluyeron todos los costos médicos directos. Los datos económicos se recogieron de forma prospectiva para	El ICER de € 37.361 por año de vida ganado es una estimación conservadora. A pesar de los altos costos de adquisición de TMZ, el costo por año de vida ganado es comparable con el costo de tratamiento de

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
		un subgrupo de 219 pacientes. Los costos unitarios de los medicamentos, procedimientos de laboratorio y de imagen, radioterapia, y los costos hospitalarios por día fueron recogidos de las listas oficiales de reembolso nacional. Se construyó la relación de costo-efectividad incremental con intervalos de confianza calculados utilizando el método Fieller y llevando a cabo bootstrapping.	quimioterapia de primera línea aceptada en pacientes con cáncer.
Wu B, Miao Y, Bai Y, Ye M, Xu Y, Chen H, Shen J, Qiu Y; 2012.	Subgroup economic analysis for glioblastoma in a health resource-limited setting	Se desarrolló un modelo de Markov. Las probabilidades de transición se obtuvieron de estudios publicados. Los costos se estimaron desde la perspectiva del sistema sanitario chino.	En entornos con recursos limitados de salud, TMZ no es una opción costo-efectiva para los pacientes con glioblastoma. La selección de los pacientes con factores de pronóstico más favorables aumenta la probabilidad de que la TMZ sea costo-efectiva.
Messali A, Hay JW, Villacorta R; 2013.	The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States	Se construyó un modelo de Markov con ciclos de un mes y un horizonte temporal de 5 años. Para obtener las probabilidades de transición se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura. Los costos directos se calcularon a partir de los datos reportados por la Clínica Mayo. Las utilidades se obtuvieron de un análisis de costo-utilidad anterior.	Tanto Temodar como TMZ son costo-efectivas comparadas con la radioterapia sola, para un umbral de disposición a pagar de U\$ 150.000 por AVAC ganado. Sin embargo, cuando se asume que TMZ tiene la misma efectividad de Temodar, la TMZ sería costo-efectiva y dominante.

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Kovic B, Xie F; 2015.	Economic Evaluation of Bevacizumab for the First-Line Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme	Se construyó un modelo de Markov con un horizonte temporal correspondiente a la expectativa de vida. Para obtener las probabilidades de transición utilizaron información de un ensayo clínico en el que evaluaban BEV en GBM. Los costos directos se calcularon a partir de base de datos canadienses. Las utilidades se obtuvieron de la literatura.	El BEV tuvo una efectividad limitada en comparación con la TMZ y por lo tanto, no era probable que resultará ser una estrategia costo-efectiva en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de GBM en Canadá.
Diebold G, Ducray F, Henaine AM, Frappaz D, Guyotat J, Cartalat-Carel S, et al; 2014.	Management of glioblastoma: comparison of clinical practices and cost-effectiveness in two cohorts of patients (2008 versus 2004) diagnosed in a French university hospital		



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)



[@ietscolombia](#)

---