



Apreciación crítica de la evaluación económica de romiplostim como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria (TIP) en pacientes esplenectomizados refractarios a otros tratamientos y como segunda línea en pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada en Colombia, enviada dentro del proceso de nominación de tecnologías por terceros

Tabla de contenido

- Introducción 3
- 1 Planteamiento del problema de investigación 3
 - 1.1 Elección de las alternativas de comparación 5
 - 1.2 Horizonte temporal **¡Error! Marcador no definido.**
 - 1.3 Tasa de descuento 8
 - 1.4 Perspectiva..... 8
- 2 Modelo analítico..... 8
- 3 Fuentes de efectividad..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 3.1 Fuentes de efectividad..... 10
 - 3.2 Cálculo de las medidas de efectividad **¡Error! Marcador no definido.**
- 4 Estimación de costos 10
- 5 Cálculo e interpretación de resultados 13
- 6 Análisis de sensibilidad..... **¡Error! Marcador no definido.**
- 7 Discusión de los resultados del modelo **¡Error! Marcador no definido.**
- 8 Consideraciones generales **¡Error! Marcador no definido.**
- 9 Conclusiones **¡Error! Marcador no definido.**
- 10 Bibliografía..... **¡Error! Marcador no definido.**

Introducción

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS mediante el contrato interadministrativo No. 243 de 2016 suscrito con el Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud) acordó realizar una apreciación crítica de las evaluaciones de tecnologías enviadas por terceros. En este contexto, el IETS y el MinSalud definieron llevar a cabo una apreciación crítica de los documentos enviados como soporte para la nominación de cinco tecnologías priorizadas por el MinSalud en el año 2016, y que es un proceso posterior a una evaluación inicial de la calidad de los reportes de dichas evaluaciones. Dentro estas cinco tecnologías priorizadas se encuentra el romiplostim, nominada por Novartis de Colombia S.A.

En este documento se presenta una apreciación crítica llevada a cabo sobre la evaluación económica de esta tecnología, titulada *Análisis costo-efectividad de romiplostim como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria (TIP) en pacientes esplenectomizados refractarios a otros tratamientos y como segunda línea en pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada en Colombia* incluyendo lo reportado en el informe enviado. Sin embargo, para esta apreciación crítica no se contó con el modelo analítico que fue utilizado en dicho análisis de costo-efectividad.

1. Planteamiento del problema de decisión

El planteamiento del problema de investigación partió de la definición de una pregunta PICO para la evaluación económica, así como su enmarcación en un horizonte temporal, perspectiva, tasa de descuento y contexto de salud. A continuación se presenta un análisis de las principales apreciaciones críticas de esta etapa, con la observación previa de que en esta evaluación económica, si bien se reportan de manera desagregada los parámetros para el diseño de una pregunta de investigación en formato PICO, la pregunta final no corresponde con las recomendaciones de redacción del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS¹.

Adicionalmente, los parámetros de la pregunta PICO aparecen dos veces dentro del reporte de esta evaluación económica, y cada uno tiene algunas variaciones con respecto al otro. Esto dificulta la apreciación crítica de esta evaluación económica, porque no permite saber cuál debe ser la PICO que orienta el desarrollo del análisis.

¹ Fuente: IETS. Colombia. Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf>

1.1 Población objetivo

Población planteada en la evaluación económica:

Pacientes adultos con TIP crónica esplenectomizados refractarios al tratamiento habitual con corticosteroides y/o inmunoglobulinas; y pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada en Colombia.

Acerca de la edad de los pacientes que son la población objeto en la evaluación económica:

Actualmente no se cuenta con datos sobre la prevalencia o incidencia de esta enfermedad en población Colombiana. Partiendo de la incidencia estimada para el Reino Unido en población adulta de 3,9 por 100.000 adultos-año y de una prevalencia ajustada por edad y sexo fue de 50.0 por 100.000, así como de las cifras poblacionales proyectadas por el DANE para el año 2014*, se calculó una incidencia anual de 1357 casos y una existencia de cerca de 17394 casos prevalentes en una población de 34.789.198 habitantes. Si se estima que el 10% del total de todos los casos no responden a los tratamientos convencionales de la PTI, el número de casos refractarios al tratamiento estaría cercano a los 1.750 pacientes refractarios en población adulta.

Comentarios: con respecto al tratamiento de la TIP, dentro de la misma evaluación económica declaran, en el título, que la primera parte de la población recibe el tratamiento en primera línea, pero la segunda parte de la parte de la población recibe el tratamiento en segunda línea. Esta distinción no se conserva a lo largo del documento dentro del diseño de la pregunta PICO. A lo largo del reporte no es explícita la diferencia de tratamientos para cada una de las líneas. La población tampoco es explícito en el diagrama del modelo de Markov que se presenta en el reporte de la evaluación económica.

Con respecto a la población objetivo de la evaluación económica, señalan que los casos refractarios de interés para la evaluación económica son 1.750 pacientes en población adulta. Sin embargo, a lo largo del documento señalan un horizonte temporal de 65 años, lo que no coincide con la expectativa de vida promedio para la población colombiana. Por último, en la descripción del modelo de esta evaluación económica se menciona que la edad promedio de ingreso de los pacientes al modelo es de 35 años, pero si desde el título se declara que son pacientes adultos, en Colombia estos son aquellos mayores de 18 años.

1.2 Elección de las alternativas de comparación

Intervención reportada en la evaluación económica:

Romiplostim.

Comparador reportado en la evaluación económica:

Eltrombopag.

Comentarios: no es claro que el comparador pueda servir para evaluar al romiplostim de manera simultánea tanto para la primera línea, como para la segunda línea de tratamiento. Esto también puede obedecer a que a lo largo del reporte no es explícita la diferencia de tratamientos para cada una de las líneas.

1.3 Desenlaces

Desenlaces reportados en la evaluación económica:

Alternativa con el menor costo por respuesta plaquetaria sostenida (plaquetas $\geq 50 \times 10$, tiempo en respuesta.

Comentarios: estos desenlaces no coinciden con los desenlaces que se presentan en el resumen ejecutivo de la misma evaluación económica. Adicionalmente, esta evaluación económica no siguió la recomendación del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS², en donde la medida de desenlace recomendada para las evaluaciones económicas en salud, es años de vida ajustados por calidad (AVAC). Sin embargo, y atendiendo a las mismas recomendaciones del mismo Manual, tampoco justifican la selección de desenlaces intermedios para reportar los resultados de la evaluación económica. De hecho, los desenlaces declarados en esta evaluación económica guardan más relación con los costos esperados de las tecnologías de interés.

Adicionalmente, si la fecha de reporte de los resultados de esta evaluación es el año 2014, para ese momento ya se contaba con información de la valoración de estados de salud de la TIP, como se muestra en la Tabla 1. De manera que existía información publicada que hubiera podido permitir hacer el cálculo de AVAC para cada tecnología. Y, si bien estas ponderaciones no son explícitamente válidas para la población colombiana, el Manual del IETS recomienda explorar la equivalencia de dichas ponderaciones en la publicación de Zarate de 2008³. De manera que si incluso no es posible hacer equivalencias para la población colombiana, la evaluación económica al menos debió declarar que se llevó a cabo la búsqueda de calidades de vida para el modelo.

² Fuente: IETS. Colombia. Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf>

³ Zarate V, Kind P, and Ling-Hsiang C. Hispanic Valuation of the EQ-5 D Health States: A Social Value Set for Latin Americans. Value Health. 2008; 11(7): 1170-1177.

Tabla 1. Ponderaciones de calidad de vida para estados de salud⁴

Estado de salud	Año de publicación	Ponderación de calidad de vida	Fuente de los datos	Herramienta para la medición	Muestra
Plaquetas\50 9 109/L y otros sangrados	2013	0.54	Secundaria	EQ-5D	Pacientes
Plaquetas\50 9 109/L y sangrado gastrointestinal	2013	0.54	Secundaria	EQ-5D	Pacientes
Plaquetas\50 9 109/L y hemorragia intracraneal	2013	0.038	Secundaria	EQ-5D	Pacientes
Plaquetas\50 9 109/L y sangramiento controlado en atención ambulatoria	2013	0.73	Secundaria	EQ-5D	Otro
Plaquetas\50 9 109/L y no sangrado	2013	0.84	Secundaria	EQ-5D	Pacientes
Plaquetas [50 9 109/L y sangrado controlado en atención ambulatoria	2013	0.73	Secundaria	EQ-5D	Pacientes
Plaquetas[50 9 109/L y no sangrado	2013	0.79	Secundaria	EQ-5D	Pacientes
Plaquetas\50 9 109/L y otros sangrados	2013	0.54	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Pacientes
Plaquetas\50 9 109/L y sangrado gastrointestinal	2013	0.54	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Pacientes
Plaquetas\50 9 109/L y sangrado intracraneal	2013	0.038	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Otro

⁴ Fuente: CEA Registry. TUFTS. Disponible en: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>. Ponderaciones obtenidas de: Lee D, Thornton P, Hirst A, Kutikova L, Deuson R, Brereton N. Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Oct; 11(5):457-69.

Estado de salud	Año de publicación	Ponderación de calidad de vida	Fuente de los datos	Herramienta para la medición	Muestra
Plaquetas\50 9 109/L y sangrado controlado en atención ambulatoria	2013	0.732	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Otro
Plaquetas\50 9 109/L y no sangrado	2013	0.841	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Otro
Plaquetas [50 9 109/L y sangramiento controlado en atención ambulatoria	2013	0.734	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Otro
Plaquetas[50 9 109/L y no sangrado	2013	0.863	Secundaria	<i>Time trade-off</i>	Otro

Más adelante, en la apreciación del modelo analítico, se comentan algunos aspectos adicionales con respecto a los desenlaces.

2. Horizonte temporal

Horizonte temporal reportado en la evaluación económica:

El análisis se efectúa para un horizonte de toda la vida (se asume un máximo de 65 años, horizonte temporal suficiente para cubrir los costos y los beneficios asociados a los tratamientos).

Comentarios: el horizonte temporal no declara la duración de los ciclos del modelo de Markov que se propone en el resumen ejecutivo (ciclos de cuatro semanas). De manera que tampoco justifica dicha duración para cada ciclo. De otro lado, el horizonte temporal de 65 años como expectativa de vida no tuvo en cuenta la expectativa de vida promedio reportada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Es decir, según el DANE, la expectativa de vida promedio de una persona en Colombia para el año 2014 es de 73,81 años⁵ (asumiendo que el año de análisis fue 2014, con base en los análisis de precios que la evaluación económica muestra más adelante). Esto implicaría que la población entra al modelo a una edad promedio de 8,81 años (que resulta de restar 65 años de 73,81 años), pero esto no coincide con la declaración de que la población refractaria que es objetivo del análisis es población adulta que, en Colombia, debería ser población desde los 18 años de edad en adelante. Por último, en la descripción del modelo de esta evaluación económica se menciona que la edad promedio de ingreso de los

⁵ Fuente: DANE. Colombia. Proyecciones anuales de población por sexo y edad 1985- 2015. Estudios Censales No.4. Disponible en:

https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiPnP2MyPXQAhUY8GMKHV6UCM8QFggaMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.dane.gov.co%2Ffiles%2Finvestigaciones%2Fpoblacion%2Fseries_proyecciones%2Fproyec3.xls&usg=AFQjCNE18W_2SqZXFz3Gx7wN9E87B0KRrQ&sig2=LvMb9m_MnZGIMkCZoPZa2Q

pacientes al modelo es de 35 años. Esto hace difícil comprender cuánto tiempo fue el que realmente se modeló para esta evaluación económica.

3. Perspectiva

En el informe se menciona que la perspectiva abordada fue la del sistema de salud colombiano.

4. Tasa de descuento

Aunque la tasa de descuento es acorde con los lineamientos del manual metodológico del IETS, se debe resaltar que no se realizaron todos los análisis de sensibilidad que el Manual del IETS menciona (únicamente realizaron el análisis del caso base suponiendo una tasa de descuento para costos y desenlaces del 5 %).

5. Modelo analítico

Modelo reportado en la evaluación económica:

Se construyó un modelo de Markov que simula la evolución dos cohortes hipotéticas de pacientes adultos con TIP crónica esplenectomizados refractarios al tratamiento habitual con corticosteroides y/o inmunoglobulinas; y pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada. Los pacientes transitan a lo largo de tres estados de salud mutuamente excluyentes (plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$; plaquetas $< 50 \times 10^9/L$; y muerte), la evaluación se realiza en ciclos de 4 semanas a un horizonte temporal de toda la vida. Si un paciente no responde al tratamiento inicial con romiplostim o eltrombopag, puede pasar a un siguiente tratamiento (de manera secuencial hasta agotar el total de alternativas disponibles) o quedar únicamente en observación (con terapia de rescate si es necesario). Se toma como edad un promedio de 35 años (panel de expertos) y se ajusta la sobrevivencia de acuerdo a las tablas de mortalidad para Colombia reportadas por la Superintendencia Financiera. Se emplea la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano. El diagrama se muestra en la figura 3. La evaluación económica del uso de Romiplostim se basó en un análisis cotoefectividad, en el que se emplean como medidas de efectividad la respuesta sostenida y se expresa como el costo incremental por año en respuesta plaquetaria.

Descripción del análisis conducido:

Una vez simulada la evolución de toda la población, se toman los valores promedio de cantidades relevantes como representativos de la población. Se estimó el coto esperado de atención, el cual se integra por el costo de la terapia inicial (Romiplostim o Eltrombopag), la terapia de falla (líneas subsecuentes en aquellos pacientes no respondedores o con pérdida de respuesta), el costo de la terapia de rescate (inmunoglobulinas y corticoides) y la atención de los sangrados. Los resultados se ponderan de acuerdo a la proporción de pacientes esplenectomizados y no-esplenectomizados de acuerdo a la práctica médica del grupo de médicos consultados. El modelo cuantifica el costo asociado a la adquisición del tratamiento y costo de monitoreo del paciente, se incluye el tratamiento de rescate y atención de sangrados en aquellos pacientes con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ (no respondedores).

Comentarios: no se llevó a cabo una revisión de literatura económica que diera cuenta del estado de la investigación acerca de la costo-efectividad del romiplostim, tal y como lo indican las recomendaciones del Manual del IETS. No es claro cómo fueron incorporadas dos poblaciones diferentes dentro del modelo de Markov. No se explican las características de cada estado de salud ni cómo llegaron al diseño del modelo de Markov. El estado de salud “muerte”, (de acuerdo con la gráfica que reportan en la evaluación económica) no parece haber sido programado como un estado de salud (y este es, idealmente, el estado de salud absorbente) sino como un evento aleatorio. De manera que no es posible saber si los pacientes salían del modelo, o si quedaron en un *loop* dentro de la modelación. No se describió porque la duración de cada ciclo dentro del modelo es de un mes. No se observa un nodo de decisión en la representación gráfica del modelo. Y, de ser probable que el estado de salud “muerte” sí haya sido programado, y que el nodo de azar sí haya sido debidamente identificado y programado, esto no es lo que refleja la gráfica que muestra esta evaluación económica. Esto genera una dificultad al momento de enfrentarse a la lectura del reporte.

Se señaló que la edad promedio de los pacientes que entraban al modelo fue de 35 años, pero como se ha mencionado anteriormente, no existe consistencia entre esta información y el horizonte temporal reportado. Es probable que los desarrolladores de esta evaluación económica, al asumir una expectativa de vida de 65 años, solo hayan modelado entonces un horizonte temporal de 30 años. Pero, nuevamente: esa no es la expectativa de vida de la población colombiana y, en caso de ser la expectativa de vida atribuible a un paciente con TIP, esto no fue claramente justificado.

La explicación acerca de que los pacientes no respondedores al tratamiento inicial con romiplostim o eltrombopag, podían pasar a un siguiente tratamiento (de manera secuencial hasta agotar el total de alternativas disponibles) o quedar únicamente en observación (con terapia de rescate si era necesario), permite suponer que por ejemplo, tanto “quedar en observación” o “con terapia de rescate” hubieran podido ser estados de salud, pero no se justificó porque solo fueron considerados como eventos aleatorios.

No es claro por qué no fueron utilizados los datos del DANE para los datos de mortalidad del modelo, sino que fueron utilizados datos de la Superintendencia Financiera, y no se citó la fuente bibliográfica para esa información.

Se menciona que las medidas de efectividad que desean reportarse como desenlace son:

- En la primera PICO que aparece dentro del reporte aparece el “tiempo en respuesta” como desenlace, pero adicionalmente, y como parte de un parámetro T (que debe referirse a Tiempo, que es una variable utilizada a veces en este tipo de análisis) aparece “tiempo en respuesta medido en años”. Sin embargo, el parámetro T no aparece en la segunda PICO. Esto dificulta la caracterización del “tiempo en respuesta” o el “tiempo en respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$)” como un desenlace.

En el reporte de esta evaluación económica no se describieron los supuestos que permitieron diseñar el modelo de Markov. De acuerdo con las recomendaciones del Manual del IETS, haría falta especificar:

- Limitaciones en la información para alimentar el modelo.
Manejo del tiempo dentro de la modelación.

1.4 Estimación de la efectividad

Comentarios: siguiendo la secuencia de los resultados del reporte de efectividad y seguridad que sirve de insumo para esta evaluación económica, cabe mencionar que las conclusiones correspondientes al porcentaje de pacientes con respuesta plaquetaria sostenida, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre eltrombopag y romiplostin. Sin embargo, sí pareció que existía evidencia estadísticamente significativa a favor del romiplostin para lograr una mayor respuesta plaquetaria global. Sin embargo, estos resultados no se ven reflejados en el diseño de los desenlaces para esta evaluación económica. De otro lado, tampoco fueron declaradas las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles para hacer a cabo comparaciones de efectividad de eltrombopag y romiplostin de manera directa.

Comentarios: en el reporte de esta evaluación económica no se muestra la matriz de probabilidades de transición entre estados de salud, ni como se llevó a cabo la conversión de las tasas que reportan, a probabilidades. Tampoco declaran si las probabilidades fueron recalculadas para que pudieran utilizarse a lo largo de todo el horizonte temporal seleccionado, pero ajustados a ciclos de un mes de duración. Aunque se muestran tablas con mediciones de tiempo a respuesta inicial al tratamiento, tiempo a falla, tasas de respuesta ajustadas, proporciones de pacientes que continúan tratamiento con eltrombopag y con romiplostin, y el tiempo en respuesta para ciclos de cuatro semanas; riesgo de sangrado en pacientes respondedores y no respondedores, y riesgo por ciclo de necesidad de terapia de rescate, no fue posible establecer de qué manera toda esta información fue incorporada en el modelo de Markov. Esto se debió a que dentro del reporte no es explícito pero, sobre todo, a que no fue posible tener acceso al archivo del modelo de Markov sobre el cual se desarrollaron los análisis de esta evaluación económica.

Por último, la información de probabilidades no fue reportada utilizando los formatos que sugiere el IETS, lo que dificulta la comprensión de la lectura del reporte, bajo el supuesto de que los lineamientos metodológicos del IETS son los que orientan no solo la realización de la evaluación económica, sino su respectiva apreciación crítica.

1.5 Estimación de costos

Comentarios: no se reportaron costos por estado de salud. No es claro cuál fue la metodología de costeo utilizada (caso tipo, o costeo por actividades).

No resulta claro por qué se costearon medicamentos que, al parecer, no fueron incluidos directamente dentro de la comparación de interés. Por ejemplo, se costeó el rituximab pero, en la introducción del reporte se menciona que: “rituximab reduce la producción de autoanticuerpos plaquetarios por depleción de células B, pero no se encuentra indicado en

pacientes con TIP, debido posiblemente a la a la falta de evidencia robusta sobre su efectividad. En Colombia, el INVIMA ha emitido dos alertas de seguridad sobre su uso, la primera en 2011 referente a reacciones de hipersensibilidad y durante el 2013 respecto a la presencia de reacciones dermatológicas raras graves y potencialmente letales como el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica”.

Sin embargo, en la sección 3.4. Costos, en el subtítulo “Costo tratamiento de la TIP”, se menciona que se van a costear secuencias de tratamiento que sí incluyen el rituximab. Es probable que esto último sí atienda a una práctica clínica local pero, entonces, no sería claro si se buscaba calcular la razón incremental de costo-efectividad (RICE) de romiplostim comparado con eltrombopag, o si se calculó la RICE para diferentes secuencias de tratamiento que incluían a esos dos medicamentos. Tampoco fue claro cuáles fueron los medicamentos costeados para el manejo de eventos adversos.

Con respecto al costeo de las tecnologías de interés que se reportaron en las dos preguntas PICO, se encontraron ciertas inconsistencias:

Costeo de romiplostim y eltrombopag reportado en la evaluación económica:

Comparador	Costo Presentación	Costo ciclo/evento	Fuente
Romiplostim vial de 250 µg	\$1,142,475.00	\$4,569,900.00	SISMED Q2 2014, Precio promedio canal Institucional, Venta Laboratorio
Eltrombopag 28x50mg	\$3,800,000.00	\$4,180,000.00	SISMED Q2 2014, Precio promedio canal Institucional, Venta Laboratorio

No es claro por qué solo se costeo el eltrombopag de 50 mg (ya que existe una presentación de 25 mg por tableta). La consecuencia de no hacer cálculos de precios de dosis de medicamentos con base en todo el mercado del principio activo, es que se corre el riesgo de sesgar los resultados: se pueden sobrestimar o subestimar los costos de un medicamento al solo incluir una presentación.

Adicionalmente, esta tabla no muestra el costo de la dosis de cada medicamento evaluado. De la manera en que está presentada la información, lo que se reportó fue el costo de una unidad representada por el Código Único de Medicamentos (CUM), que no coincide con ser el costo de las dosis de los medicamentos. Sin embargo, en el caso de que esa haya sido la finalidad de este cálculo, el costo de la presentación que se reportó en esta evaluación económica no coincide con lo reportado en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), debido a que –por ejemplo- el costo de la presentación de romiplostim es menor que el valor mínimo reportado en el SISMED para el año 2014 (ver la Tabla 2).

Finalmente, los análisis del caso base para la evaluación económica debieron llevarse a cabo con los valores promedios ponderados o, en su defecto, con el precio regulado del medicamento (pero este no era el caso ni de romiplostim ni de eltrombopag).

Tabla 2. Costo de mcg de romiplostim – SISMED 2014: ventas de los laboratorios al canal institucional

Año	Tecnología	CUM	Presentación	mcg totales por CUM	Vlr. mínimo	Vlr. promedio	Vlr. máximo	Vlr. mín mcg	Vlr. prom mcg	Vlr. máx mcg
2014	Romiplostim (Nplate 250)	20027769-1	Vial de 5 ml para reconstituir a solución	2500	1.165.909	1.221.631	1.253.454	466	489	501

Tabla 3. Costo de mg de eltrombopag – SISMED 2014: ventas de los laboratorios al canal institucional

Año	Tecnología	CUM	Presentación	mg totales por CUM	Unidades	Vlr. mínimo	Vlr. promedio	Vlr. máximo	Ponderación mín mg	Ponderación prom mg	Ponderación máx mg	Vlr. Mín mg	Vlr. Prom. mg	Vlr. Máx. mg
2014	Eltrombopag	20019167-2	Revolade tabletas 50 mg caja x 28 tabletas recubiertas	1400	7569	1.899.997	1.931.181	1.958.236	1.253,62	1.274,20	1.292,05	1.668	1.694	1.717
		20019264-2	Revolade tabletas 25 mg caja x 28 tabletas recubiertas	700	625	3.800.000	3.850.961	3.901.336	414,07	419,62	425,11			

Por último, la información de costos no fue reportada utilizando los formatos que sugiere el IETS, lo que dificulta la comprensión de la lectura del reporte, bajo el supuesto de que los lineamientos metodológicos del IETS son los que orientan no solo la realización de la evaluación económica, sino su respectiva apreciación crítica.

6. Cálculo e interpretación de resultados

Resultados reportados en la evaluación económica:

El análisis costo-efectividad incremental (RCEI) del uso de Romiplostim vs Eltrombopag se estima empleando como medida de efectividad el tiempo (en años) en respuesta plaquetaria ganados y el costo incremental (ahorro) con el uso de Romiplostim. Resultando en una RCEI dominante.

Comparador	Costo esperado	Costo incremental	Tiempo en respuesta (años)	Tiempo en respuesta ganado (años)	Razón Costo-Efectividad
Romiplostim	\$1,276,302,002	-\$38,871,136	20.1	4.5	Dominante
Eltrombopag	\$1,315,173,138	-	15.6	-	-

Comentarios: aunque la tabla de resultados muestra que los costos esperados del romiplostim son menores que los del eltrombopag, y que es más efectiva, estos resultados no pudieron ser replicados porque no se dispuso del modelo de Markov en ningún formato (TreeAge, Microsoft Excel, R) y porque existe incertidumbre alrededor del desenlace seleccionado para esta comparación.

7. Conclusión

Los resultados de esta apreciación crítica permiten concluir que existen limitaciones en el desarrollo metodológico de esta evaluación económica que van en detrimento de la fiabilidad de sus resultados. Con la información presentada en el reporte de esta evaluación no es posible garantizar la replicabilidad de sus métodos. No se ofreció justificación sólida acerca de por qué no se utilizaron AVAC como desenlace principal y, adicionalmente, la información de efectividad de los desenlaces que utilizaron (tiempo en respuesta en años y tiempo de respuesta ganado) contradice los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad que desarrolló previamente a la evaluación económica.

El reporte de esta evaluación económica tampoco justificó no haber llevado a cabo análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

En suma, no es posible obtener una conclusión confiable acerca de la relación de costo-efectividad del romiplostim comparado con eltrombopag con la información proporcionada en este reporte de evaluación económica y, en su lugar, se recomienda realizar una evaluación económica de novo que permita determinar si el romiplostim es una alternativa costo-efectiva para el país.

De otro lado, es importante mencionar unas últimas consideraciones acerca de la información que hizo llegar el laboratorio farmacéutico que desarrollo esta evaluación económica:

Archivo	Observación
Modelo de minimización de costos	Tanto este modelo en Excel como el reporte de minimización de costos no corresponden al modelo ni al reporte de la evaluación económica que fue sometida al proceso de apreciación crítica. De manera que no fue posible replicar muchos de los cálculos reportados en dicho análisis. Esto hizo que tanto la validez interna como la consistencia de los resultados de esta evaluación económica no pudieron evaluarse, porque no se adjuntó el modelo de costo-efectividad en ningún formato (Microsoft Excel, TreeAge, R).
Análisis de minimización de costos de Eltrombopag frente a romiplostim en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria crónica en Colombia	
Oficio recibido en el IETS con radicado No. 1041	Mediante radicado No. 1041, el laboratorio Novartis hizo llegar en medio físico un oficio en el cual dan respuesta a los comentarios publicados en la página web del IETS con respecto a la evaluación de la calidad del reporte de esta evaluación económica, y que fue llevada a cabo utilizando la plantilla de chequeo del IETS. En este momento se está revisando la evidencia adjunta a ese oficio. Este oficio no cuenta con ningún medio magnético en el que se adjunte el modelo de Markov utilizado para la evaluación económica.

Archivo	Observación
Oficio recibido en el IETS con radicado No. 1042	<p>Mediante radicado No. 1042, el laboratorio Novartis hizo llegar en medio físico un oficio en el cual se permiten replantear y cambiar la evaluación realizada para romiplostim comparado con eltrombopag (ya no se desarrollan una evaluación económica completa de tipo costo-efectividad, sino que desarrollan un análisis de minimización de costos; en este caso, sí adjuntan el modelo desarrollado en Microsoft Excel).</p> <p>Sin embargo, este oficio con su correspondiente nuevo análisis y las referencias adjuntas no serán revisados en este proceso de apreciación crítica. Esto obedece a que la apreciación crítica es un proceso que debe surtirse luego de haber hecho la evaluación de calidad de los reportes de evaluaciones nominadas ante el MinSalud, por parte de terceros. El hecho de que se realice una apreciación crítica sobre el nuevo análisis que envían, así como del modelo en Excel que adjuntan, significaría que el IETS está recibiendo análisis económicos de manera directa de la industria para su respectiva apreciación. Y este no es un proceso autorizado para su desarrollo por parte del IETS en Colombia. De otro lado, este nuevo análisis tiene parámetros diferentes a los de la evaluación económica inicial. Por ejemplo, en el diseño de la pregunta de investigación, todos los parámetros de a estrategia PICO han sido renovados. De manera que sería necesaria una nueva postulación de este análisis de minimización de costos ante el MinSalud.</p>
Efectividad y seguridad del eltrombopag olamina para el tratamiento de trombocitopenia inmune primaria crónica comparado con romiplostim en pacientes que han fallado a terapia previa con inmunoglobulina G o corticoesteroides	Esta evaluación de efectividad y seguridad no corresponde a la evaluación de efectividad y seguridad que se utilizó como fuente de información para la evaluación económica.
SISPRO Publicacion_PreciosReportados_2016-07_a_2016-09.xls	El archivo de precios de SISMED no corresponde con el archivo del año (2014) en que fueron costeados los medicamentos de esta evaluación económica.
The Budget Impact Analysis of Thrombopoietin Receptor Agonists For The Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura In Adults	Según los lineamientos de los Manuales Metodológicos del IETS, no se incluyen pósteres, resúmenes o cartas el editor dentro de las ETES.

Archivo	Observación
Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study	<p>Esta información no puede considerarse como evidencia adicional que respalde la evaluación económica sometida a apreciación crítica. Pero, incluso, si fuera información acerca del reporte del análisis de costo-efectividad que sí fue revisado, no hubiera sido posible evaluar los resultados de dicho análisis a la luz de información adicional, dado que no se dispuso del modelo en ningún tipo de software, y la información dentro del reporte tampoco permite replicar el modelo analítico. Adicionalmente, las referencias enviadas no coinciden con los parámetros de la pregunta de evaluación económica en formato PICO que diseñaron para la evaluación original. Un ejemplo de ello es la diferencia entre las poblaciones de estas referencias, y la población objetivo de la pregunta original.</p>
Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim	
Romiplostim and Eltrombopag for Immune Thrombocytopenia: Methods for Indirect Comparison	
Comparación de guías internacionales sobre púrpura trombocitopénica autoinmunitaria primaria	
The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia	
Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study	
Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy	
The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a Breal life [^] retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP)	

Archivo	Observación
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria	

Anexo 1. Información provista por actores claves

Resumen de la reunión con expertos clínicos y pacientes. Romiplostim (Nplate®)

- Práctica clínica para tratamiento de PTI acorde con guías americanas (corticoides, inmunoglobulina, aumento de trombopoyetina, ELTROMBOPAG, anticuerpos)
- Romiplostim posee mejor vía de administración (IV). Sin embargo, dada su aplicación semanal, su administración es complicada en pacientes que no proceden de cabeceras urbanas. Así mismo, es necesario contar con personal de salud capacitado para su administración (correcta lectura de exámenes de laboratorio PREVIOS a la administración, no posteriores).
- Eltrombopag (vía oral) es apropiado para pacientes que viven en zonas apartadas.
- Romiplostim es ideal para pacientes con algún tipo de trastorno gastroesofágico.
- Romiplostim permite un mejor fraccionamiento y ajuste de dosis por inyección.
- El uso de romiplostim implica la pérdida del producto sobrante por cada inyección.
- De acuerdo con los expertos, romiplostim genera una mayor respuesta plaquetaria completa.
- Romiplostim puede causar náusea durante las primeras aplicaciones, pero el paciente desarrolla tolerancia con la aplicación sucesiva.

Lista de participantes

Expertos temáticos

Dr. Mario Andrés Arenas Mantilla, Médico, Especialista en Medicina Interna, Hemato-oncólogo

Dr. Alexy Maza Villadiego, Médico, Especialista en Medicina Interna, Hemato-oncólogo

Equipo UIS de revisión crítica de efectividad y seguridad

Dra. Lina María Vera Cala, Médica, MSc Epidemiología, PhD Epidemiología

Dr. Sergio Eduardo Serrano Gómez, Médico, Magíster en Epidemiología

Dra. Alexandra Cortés Aguilar, Economista, Magíster y PhD en Economía

Ismael Estrada, Economista, Estudiante de Maestría en Economía y Desarrollo

Equipo IETS de revisión crítica de estudio económico

Mabel Julieth Moreno Viscaya, Economista, Especialista en Estadística, MSc en Economía.



-  Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.
 -  www.minsalud.gov.co
 -  @MinSaludCol
-

-  Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
 -  contacto@iets.org.co
 -  www.iets.org.co
 -  [ietscolombia](https://www.youtube.com/channel/UC...)
 -  ietscolombia.blogspot.com
 -  @ietscolombia
-