



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad del esquema de quimioterapia bortezomib más ciclofosfamida más dexametasona versus bortezomib más talidomida más dexametasona versus lenalidomida más dexametasona como tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple activo y riesgo estándar en Colombia**

Reporte No. 179

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 (GPC), con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), 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**

Guevara, César. Médico especialista en Medicina Familiar y Gerencia Social, Magíster en Economía de la salud. Universidad Icesi – Fundación Valle del Lili.

Parody, Elizabeth. Química farmacéutica, Doctora en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica. Magíster en Economía de la salud. Universidad Icesi.

Merchán, Ángela. Médica. Universidad Icesi

Aguirre, Andrés. Economista. Centro de Estudios en Protección Social y Economía de la Salud (PROESA).

### **Agradecimientos**

Los autores agradecen al experto hemato-oncológico consultado, Dr. Joaquín Rosales. De igual manera a la estudiante de economía de la Universidad Icesi Yurani Andrea Arenas.

### **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.

### **Citación**

Guevara C, Parody E., Merchán-Galvis A.M, Aguirre A. Costo utilidad del esquema de quimioterapia Bortezomib más Ciclofosfamida más Dexametasona comparado con Lenalidomida más Dexametasona y Bortezomib más talidomida más Dexametasona, para pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple activo, con riesgo estándar candidatos a trasplante de células madre en Colombia. Bogotá D.C. Universidad Icesi-PROESA, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](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

Resumen .....	6
1. Introducción.....	8
2. Metodología .....	10
2.1. Problema de decisión.....	10
2.2. Horizonte temporal.....	12
2.3. Perspectiva.....	12
2.4. Tasa de descuento .....	13
2.5. Modelo de decisión.....	13
2.5.1 Revisión de la literatura económica.....	13
2.5.2 Tipo de modelo.....	14
2.5.3 Diseño del modelo.....	14
2.6 Desenlaces y valoración.....	18
2.7 Identificación, medición y valoración de costos.....	21
2.7.1 Identificación de recursos.....	21
2.7.2 Medición de recursos .....	21
2.7.3 Valoración de los recursos.....	25
2.7.4 Costos por estados de Markov.....	29
2.7.5 Supuestos para costos .....	30
2.8 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad .....	33
3. Resultados .....	35
3.1 Resultados del caso base.....	35
3.2 Análisis de sensibilidad.....	37
Referencias .....	45
Anexos.....	51
1. Preguntas sobre esquema de quimioterapia.....	64
2. Pregunta sobre tratamiento coadyuvante.....	65
3. Preguntas sobre monitorización.....	65
4. Pregunta sobre trasplante de células madre .....	67
5. Pregunta sobre manejo de reacciones adversas a medicamentos .....	67
6. Preguntas sobre segunda línea de quimioterapia.....	68
7. Preguntas sobre terapia de mantenimiento.....	69
8. Pregunta sobre progresión de la enfermedad.....	70
9. Pregunta sobre recaída de la enfermedad.....	70

## Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados a calidad
ASP	Análisis de sensibilidad probabilístico
CEAR	Cost Effectiveness Analysis Registry
CyBorD	Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametasona
DAP	Disponibilidad a pagar
GPC	Guía de Práctica Clínica
IETS	Intituto de Evaluación Tecnológica en Salud
MM	Mieloma Múltiple
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PIB	Producto Interno Bruto
POS	Plan Obligatorio de Salud
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
RD	Lenalidomida+Dexametasona
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TCM	Trasplante de Células Madre
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
VTD	Bortezomib+Talidomida+Dexametasona

## Resumen

Problema de investigación	calcular los costos y la efectividad esperada de bortezomib+ciclofosfamida+dexametasona comparado con bortezomib+talidomida+dexametasona y con lenalidomida+dexametasona para el tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple (mm) activo con riesgo estándar candidatos a trasplante de células madre sin antecedente de quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes con diagnóstico de MM activo con riesgo estándar candidatos a trasplante de células madre mayores de 18 años
Intervención y comparadores	Intervención: Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametasona(CyBorD) Comparadores: Bortezomib+Talidomida+Dexametasona(VTD) Lenalidomida+Dexametasona(RD)
Horizonte temporal	20 años
Perspectiva	Sistema de Salud colombiano financiado públicamente
Tasa de descuento	En el caso base se empleó una tasa de descuento del 5% tanto para los costos como para los desenlaces de efectividad. Se llevó a cabo análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0%, 3,5%, 7% y 12%
Estructura del modelo	Se empleó un modelo de Markov porque el MM es una condición crónica que se caracteriza por presentar estados de salud recurrentes a lo largo de toda su historia natural. En dicha condición, las probabilidades de progresión o muerte van aumentando en la medida que el tiempo transcurre, razón por la cual se consideró que el proceso de Markov podría modelar mejor dicha característica.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Los datos de efectividad y seguridad se obtuvieron de ensayos clínicos; los valores de utilidad se obtuvieron de estudios de calidad de vida en pacientes con mieloma múltiple.
Desenlaces y valoración	De acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS y por tratarse de una condición que afecta considerablemente la calidad de vida, se empleó los AVAC (años de vida ajustados por calidad) como medida de desenlace

Costos incluidos	Se consideró los costos sanitarios directos asociados a las tecnologías evaluadas y a los desenlaces en salud incluidos en el modelo de decisión planteado de acuerdo al manual metodológico del IETS.
Fuentes de datos de costos	Se utilizó como fuentes de información de recursos, GPC del manejo del MM, ensayos clínicos y consulta a experto clínico. Los datos de costos de medicamentos se consultaron en el SISMED; los costos de procedimientos, en el tarifario ISS 2001; y el valor de procedimientos no disponibles en el tarifario se solicitó directamente a prestadores
Resultados del caso base	Los costos descontados al 5% para CyBorD, VTD y RD fueron \$ 126.344.818, \$ 134.477.346 y \$ 132.435.892 respectivamente . Los AVAC descontados al 5% fueron 3.571, 3.778 y 2.927 respectivamente. La alternativa RD fue dominada. La RCEI entre CyBorD y VTD fue de \$ 39.360.977/AVAC adicional.
Análisis de sensibilidad	Los costos para CyBorD, VTD y RD empleando simulación de MonteCarlo fueron de \$146.709.228 ( $\pm$ \$2.622.197); \$158.521.482 ( $\pm$ \$3.075.068) y \$152.524.980 ( $\pm$ \$2.528.093) respectivamente. Los AVAC de estas alternativas fueron de 5.531 ( $\pm$ 0.161), 4.025 ( $\pm$ 0.250) y 3,486 ( $\pm$ 0.234) respectivamente. La alternativa CyBorD dominó a VTD y RD en todas las iteraciones. La curva de aceptabilidad mostró que en el 100% de las iteraciones CyBorD fue costo efectiva en comparación a las otras alternativas.
Conclusiones y discusión	La alternativa CyBorD fue la estrategia dominante frente a VTD y RD en pacientes con MM activo con riesgo estándar susceptibles de TCM en Colombia. Este hallazgo está acorde a estudios realizados en otros países. La evaluación tiene varias limitaciones derivadas de la falta de datos a largo plazo de nuestro medio especialmente para utilidades. Otra limitación significativa fue la pobre participación de expertos clínicos en la validación de la pregunta, modelos y uso de recursos.

## 1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de Bortezomib más Ciclofosfamida más Dexametasona (CyBorD), en pacientes comparado con Bortezomib más Talidomida más Dexametasona (VTD) y Lenalidomida más Dexametasona (RD) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) activo y riesgo estándar susceptibles a trasplante de células madre (TCM) 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.

El MM es una neoplasia maligna de células plasmáticas resultado de la proliferación clonal y la acumulación de células productoras de inmunoglobulinas monoclonales (componente M) en plasma (1–4). El MM representa aproximadamente el 1% de las enfermedades neoplásicas y el 10% de las neoplasias hematológicas (5–10).

Aproximadamente 86.000 casos nuevos se presentan anualmente en todo el mundo lo que representa aproximadamente 0.8% de todos los cánceres (11,12). La Sociedad Americana contra el Cáncer estimó para el 2014, 24.050 nuevos casos de MM que representan 11.090 muertes por dicha enfermedad (10). En el periodo entre 2005 y 2009, la incidencia anual entre los 45 y 49 años fue de 3 casos por cada 100.000 personas, la cual aumenta de manera significativa con la edad, siendo 10 veces mayor entre los 75 y 79 años, con un promedio de 35 casos por cada 100,000 personas (13,14). El registro del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia del año 2001, establece que los tumores malignos del sistema hematopoyético representaron un 6,9% del total de las neoplasias admitidas en ese año; de éstos, 7,5% correspondían a casos de MM (15).

La edad promedio de diagnóstico es de 70 años (1,16,17); 37% de los pacientes son menores de 65 años y 26% se encuentran entre los 65 y 74 años (18,19); sin embargo, un estudio realizado en Colombia, reportó que la edad media de presentación de MM en sus pacientes fue de 58 años (3). Entre los principales factores de riesgo se han identificado la edad, el sexo masculino (razón 12:10) y la raza negra (OR=2) (20,21).

El MM inicia generalmente como una gamapatía monoclonal de significado clínico incierto, que evoluciona a transformación maligna entre 1 y 2% anual (21–24), influenciada por la citogenética subyacente de la enfermedad como t(4;14), supresión 17p y amplificación 1q (25,26). Se clasifica como asintomático y sintomático, de acuerdo con el compromiso de órganos o tejidos, entre los que se encuentra elevación del calcio sérico, insuficiencia renal, anemia, enfermedad ósea, entre otros. El diagnóstico, se basa en la presencia de al menos 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea y proteínas monoclonales en suero y orina, y evidencia de daño de órgano final que se puede atribuir a la trastorno proliferativo celular plasma subyacente, en ausencia de daño en órgano diana, presencia de 60% de células plasmáticas clonales en médula ósea (27).

Dada la variedad de presentación del MM y buscando tratar a los pacientes de manera eficaz, el grupo de investigación de la Clínica Mayo ha planteado desde el 2007 el *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)* (28,29), dado que las clasificaciones de riesgo previamente aceptadas (Sistema de Estadificación Internacional (ISS) y el sistema de estadificación de Durie-Salmon), si bien tienen significancia clínica, no proporciona directrices frente a las opciones de tratamiento, sobre todo frente a la disponibilidad de nuevos fármacos, que son altamente eficaces en el control de la enfermedad y una mejor comprensión de los efectos diferenciales de éstos en los diferentes grupos de riesgo de MM, mejorando la capacidad de moverse hacia una estrategia de tratamiento adaptado al riesgo. Inicialmente, se consideró la clasificación de alto riesgo y riesgo estándar presentado en 25 y 75% de los pacientes respectivamente; en su última actualización, se amplió dicha clasificación a 3 grupos: alto riesgo (20%), riesgo intermedio (20%) y riesgo estándar (60%)(5).

En cuanto al tratamiento del MM, en los últimos años, la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la disponibilidad de nuevos medicamentos como los inmunomoduladores (ej. Lenalidomida) y el inhibidor de proteosoma (ej. Bortezomib) (11), ha modificado el curso de la enfermedad, mejorando su pronóstico y supervivencia global a 5 años, a un 34%(30). El MM sintomático debe ser tratado de manera inmediata, mientras que el MM asintomático requiere únicamente observación clínica, ya que no se ha demostrado un beneficio clínico con la quimioterapia convencional(24). El tratamiento inicial depende de la elegibilidad para recibir TPH, determinado por la edad, estado funcional y comorbilidades(31). El TPH es precedido generalmente por algunos ciclos de quimioterapia (tratamiento de inducción) cuyo objetivo es reducir la carga celular tumoral, previa a la movilización de progenitores hematopoyéticos(4).

Además del aumento en la supervivencia y mejorar la calidad de vida, los nuevos agentes empleados para la inducción con quimioterapia conlleva a su vez a unos costos considerables. En un estudio realizado en Estados Unidos (32), estimaron el costo anual del MM de tres nuevos agentes (Bortezomib, talidomida, Lenalidomida) comparado con otros medicamentos de quimioterapia o radioterapia, encontrando que el uso de Bortezomib tiene unos costos sanitarios similares a otros agentes (US\$112,889 v.s US\$111,820 respectivamente), mientras que el costo del tratamiento con Talidomida y Lenalidomida son más altos (US\$129,412 y US\$158,428 respectivamente).

Teniendo en cuenta los costos del tratamiento de esta patología y que los recursos sanitarios son limitados, es necesario disponer de estudios de evaluación económica como herramienta para la toma de decisión en la inclusión y uso de nuevos medicamentos empleados en el esquema de inducción con quimioterapia. En Colombia, no hay estudios de evaluación económica publicados sobre tratamiento de inducción en MM, y algunos de los medicamentos oncológicos empleados, no se encuentran en el Plan Obligatorio de Salud (POS) del país, como es el caso del Bortezomib y Lenalidomida. Tampoco se encontró estudios de costos de MM en Colombia, donde se pueda

evidenciar el impacto económico de este tratamiento, por lo tanto hay incertidumbre en la elección del esquema por su costo.

En este sentido, el objetivo del presente trabajo es realizar un análisis costo-efectividad del Bortezomib más Ciclofosfamida más Dexametasona (CyBorD) versus Bortezomib más Talidomida más Dexametasona(VTD) versus Lenalidomida más Dexametasona(RD), en pacientes con MM activo y riesgo estándar susceptibles a TCM en Colombia.

## **2. Metodología**

### **2.1. Problema de decisión**

#### Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de MM activo con riesgo estándar candidatos a trasplante de células madre (TCM) mayores de 18 años. Aunque como se mencionó anteriormente, la edad promedio de diagnóstico de los pacientes es de 70 años se han descrito casos a la edad de 35 años en Colombia (3).

Se consideró pacientes en riesgo estándar según la clasificación de Mayo porque hasta un 60% de los pacientes con MM se encuentran en dicha clasificación representando también la mayor proporción de pacientes en los diferentes estudios clínicos (5).

Aunque el MM puede presentar diferencias en costos y desenlaces por características clínicas como la edad, la presencia de comorbilidad y las características citogenéticas se decidió no realizar análisis por subgrupo debido a que la gran mayoría de estudios no muestran información estratificada por estas características.

#### Intervención

Según los esquemas de quimioterapia propuestos por el IETS en el informe de efectividad y seguridad del Bortezomib y Lenalidomida(33), la revisión de la literatura y posterior consulta y validación con dos expertos clínicos, se seleccionó el siguiente esquema de quimioterapia que contiene Bortezomib:

CyBorD: Consiste en 4 ciclos de cada 28 días de Bortezomib en dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo los días 1, 4, 8 y 11; Ciclofosfamida de 500mg intravenoso los días 1, 8, 15 y 22, y Dexametasona 40 mg intravenosa los días 1, 8, 15 y 22.

La dosis de este esquema se estimó con base en dos ensayos clínicos que incluían este esquema (34,35) y a la práctica clínica de un experto clínico. Según algunos autores, el Bortezomib subcutáneo, ha demostrado tener similar eficacia en términos de tasas de respuesta que la vía de

administración intravenosa (36,37), y con perfil de seguridad similar (36) o mejor (37). Esta forma de administración es la empleada en una de las instituciones de nuestro país.

### Comparadores

Siguiendo el mismo planteamiento que en la intervención, se seleccionaron los siguientes comparadores:

- VTD: Consiste en 4 ciclos de 28 días de Bortezomib en dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo los días 1, 4, 8 y 11; Talidomida de 200 mg vía oral cada día y Dexametasona 40 mg intravenosa los días 1, 8, 15 y 22.

La dosis de este esquema se estimó con base a un ensayo clínico que incluía este esquema (38) y a la práctica clínica de un experto clínico de Colombia.

- RD: Consiste en 4 ciclos de 28 días de quimioterapia oral de Lenalidomida de 25 mg vía oral los días 1 al 21 y Dexametasona intravenosa de 40 mg los días 1-4, 9-12, 17-20.

La dosis de este esquema se estimó con base a dos ensayos clínicos que incluían este esquema (35,39) y a la práctica clínica de un experto clínico.

Se eligieron estas alternativas a evaluar por las siguientes razones:

1. El esquema CyBorD es el esquema más comúnmente utilizado en Colombia acorde a la opinión de los expertos consultados (40).
2. Según la guía de práctica clínica (GPC) de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 4 de 2015 (41) y de la Clínica Mayo del 2013 (5), los esquemas mencionados, especialmente CyBorD y RD son regímenes preferidos categoría 1 y 2A en este tipo de pacientes.
3. Según un informe de evaluación económica no publicado (37), realizado en Colombia, el esquema VTD representaba al momento de su realización el esquema recomendado (42).

### Desenlaces

Para esta evaluación económica se decidió emplear los AVAC como desenlace. Lo anterior se fundamenta en:

- a. El MM afecta considerablemente la calidad de vida, por lo cual requiere en la valoración de intervenciones una medida que capture las diferencias que se producen en esta.
- b. Al tener el MM una importante cantidad de desenlaces (proporción de pacientes con respuesta completa, muy buena respuesta parcial, supervivencia libre de progresión,

- sobrevida global, calidad de vida relacionada con salud etc.), se hace necesario expresar un desenlace común que capture estos desenlaces.
- c. Es la recomendación metodológica realizada por el IETS para evaluaciones económicas en nuestro medio (43).

#### Pregunta de evaluación económica

*¿Cuál es la razón costo-efectividad de Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametasona comparado con Bortezomib+Talidomida+Dexametasona y con Lenalidomida+Dexametasona para el tratamiento de inducción en pacientes con MM activo con riesgo estándar candidatos a TCM sin antecedente de quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos en Colombia?*

Esta pregunta de evaluación económica fue sometida a discusión inicial con dos expertos clínicos. Posteriormente fue enviada vía electrónica a las diferentes sociedades científicas para su validación y comentarios según lo establecido en el manual de participación del IETS. No se recibió ningún tipo de observaciones al respecto.

## 2.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal de la evaluación económica fue de 20 años. En una entidad con un rango de edades tan amplio se decidió dicho horizonte temporal porque:

- a. Aunque el promedio de edad al momento del diagnóstico en Colombia es de 58 años, según el estudio publicado por Segovia et al (3), cerca de un 37% de los pacientes tenían edades menores a esta. En el rango de edad se reportaron casos en pacientes con edades tan tempranas como 35 años. Un horizonte temporal menor podría no capturar el efecto en estos pacientes jóvenes.
- b. Por otra parte las intervenciones actuales en pacientes de edades más avanzadas permitiría en eventuales casos lograr cumplir la expectativa de vida. De esta manera el horizonte temporal podría capturar los efectos durante todo ese periodo.
- c. Varios estudios observacionales que incluyen registros nacionales de varias décadas de seguimiento muestran que aunque después de los 10 años la proporción de sobrevida global es baja existe un porcentaje de pacientes que pueden sobrevivir más allá de este periodo (44–46).
- d. Varias evaluaciones económicas previas emplearon horizontes temporales de 20 años o más para modelar (16,47).

## 2.3. Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones del manual metodológico del IETS se empleó la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano financiado públicamente. Esto implica que serán incluidos los costos médicos directos asociados al uso de las tecnologías en

salud que son 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 a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3.5 %, 7 % y 12 % acorde a las tasas recomendadas por el manual metodológico del IETS (43).

## **2.5. Modelo de decisión**

### **2.5.1 Revisión de la literatura económica**

Para la construcción del modelo se procedió a realizar una revisión de la literatura económica sobre las alternativas y condición en estudio. Para esto, se llevó a cabo búsquedas en la base de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la universidad de York, OVID, Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE empleando términos MeSH y DeCS relacionados con las alternativas, condición y población en estudio. Así mismo, se realizó una búsqueda en la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y en el National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

### **Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión empleados para la selección de artículos fueron:

- a. La evaluación debía incluir pacientes con diagnóstico de MM recientemente diagnosticado.
- b. Los pacientes deberían ser candidatos a TCM.
- c. La evaluación económica debía ser completa del tipo costo utilidad o costo efectividad.
- d. La evaluación económica debía ser basada en un modelo del tipo árbol de decisión o Markov.
- e. El artículo o informe debe estar publicado en inglés o español.
- f. alguna de las alternativas evaluadas debe incluir Bortezomib o Lenalidomida.

Los criterios de exclusión fueron:

- a. Artículo sin datos de la estructura del modelo.

Los términos de búsqueda y número de referencias identificadas se encuentran en el anexo 1. Para la alternativa de Bortezomib fueron identificados inicialmente 40 artículos de los cuales 23 estaban duplicados. Por consiguiente se identificaron 17 artículos en las diferentes bases de datos y sitios web de agencias de tecnologías de salud revisadas. De estas solamente un artículo fue incluido dentro de la revisión. De los 16 restantes, 4 fueron excluidos por ser evaluaciones económicas en pacientes con MM refractario o recaídas del mismo y 12 por ser artículos que no

proporcionaban información explícita sobre la estructura del modelo (1 es una respuesta al editor, 9 son presentaciones orales o pósters en congresos y 2 son conceptos técnicos emitidos por las agencias de evaluación).

Mención especial requiere el informe emitido por el NICE. Este informe no fue incluido explícitamente por tratarse de un concepto técnico sobre un modelo proporcionado por el fabricante. Aunque menciona el tipo de modelo y los estados empleados no aporta información explícita sobre la estructura del mismo, transiciones permitidas o probabilidades de las mismas. A pesar de lo anterior se tomaron en cuenta algunos elementos de este informe para la construcción del modelo *de novo* para esta evaluación.

Para la alternativa de Lenalidomida fueron identificados inicialmente 30 artículos de los cuales 16 estaban duplicadas. Por consiguiente se identificaron 14 artículos en las diferentes bases de datos y sitios web de agencias de tecnologías de salud revisadas. De estas solamente el mismo artículo de Garrison et al fue incluido dentro de la revisión. De los 13 restantes, 2 fueron excluidos por ser evaluaciones económicas en pacientes con MM refractario o recaídas del mismo, 1 artículo era el uso de Lenalidomida como mantenimiento y 10 por ser artículos que no proporcionaban información explícita sobre la estructura del modelo (8 son presentaciones orales o pósters en congresos, 1 artículo era de revisión de la farmacología del Lenalidomida y 1 era un concepto técnico emitido por agencia de evaluación).

En el anexo 2 se presenta el destalle de los estudios incluidos y en el anexo 3 listado de estudios excluidos y la razón de su exclusión.

### **2.5.2 Tipo de modelo**

Se decidió construir *de novo* un modelo del tipo proceso de Markov de cohorte única. La cohorte hipotética modelada cumple con las características clínicas descritas en la pregunta de investigación. Se empleó un modelo de Markov porque el MM es una condición crónica que se caracteriza por presentar estados de salud recurrentes a lo largo de toda su historia natural. En dicha condición, las probabilidades de progresión o muerte van aumentando en la medida que el tiempo transcurre, razón por la cual se consideró que el proceso de Markov podría modelar mejor dicha característica.

### **2.5.3 Diseño del modelo**

Para construir el modelo se procedió a revisar literatura clínica en el cual se identificaran eventos y estados en los cuales el paciente podría encontrarse durante la evolución de la enfermedad una vez diagnosticada. Posteriormente se procedió a identificar en la literatura económica modelos similares. Gran parte de los modelos económicos existentes están orientados a pacientes con recaídas o refractarios al tratamiento por quimioterapia. Otras evaluaciones económicas forman

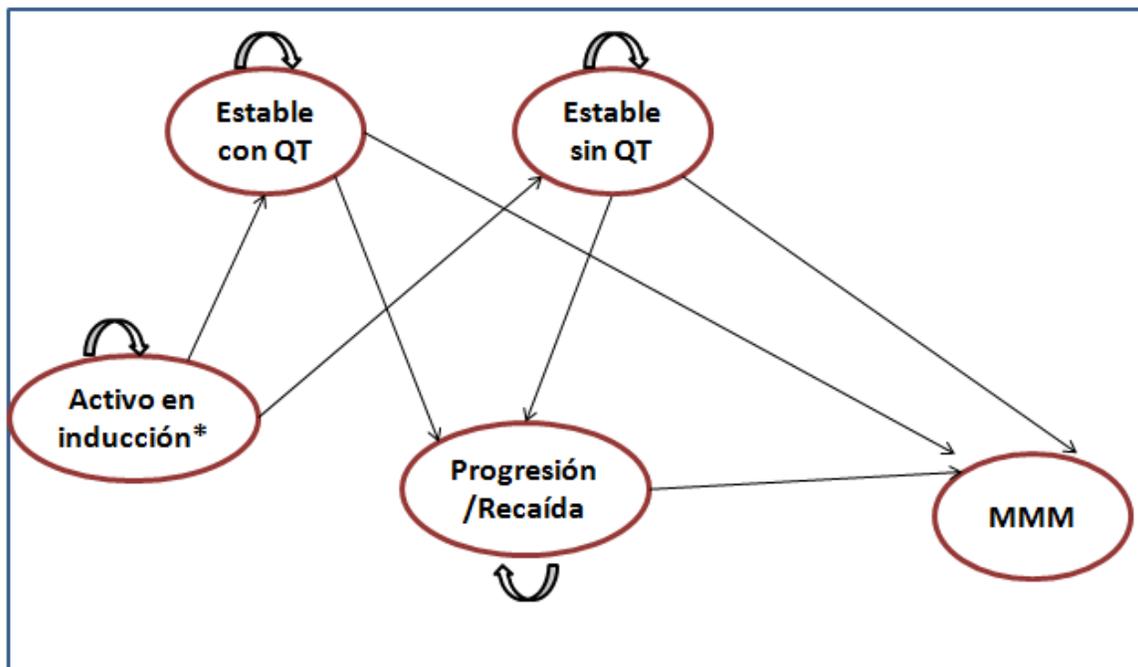
parte de la literatura gris, especialmente presentaciones en congresos y no proporcionan la estructura del modelo. Otros emplean técnicas de modelamiento diferentes a la transición entre estados o eran evaluaciones a partir de fuentes primarias.

Una vez construido la primera propuesta de estructura del modelo, se discutió con un experto para la validación inicial. Con estos ajustes se procedió a validarlo con otros expertos clínicos en Colombia. Para ello se envió en formato electrónico en dos ocasiones la estructura y explicación del mismo. El porcentaje de respuesta en esa primera validación por parte de los expertos nacionales fue nulo.

Dada la pobre respuesta por parte de los expertos, las revisiones y modificaciones subsecuentes a la estructura del modelo se realizaron con base en la disponibilidad de datos de buena calidad procedente de revisiones sistemáticas o de los estudios clínicos controlados incluidos en estas.

Una vez hechos los ajustes y posterior validación con el experto, se procedió a enviar nuevamente la estructura definitiva del modelo a los expertos para la validación final. Nuevamente la respuesta a este proceso fue nula. La estructura definitiva del modelo es presentado en la figura 1.

**Figura 1.** Estructura del modelo de Markov.



\*Con riesgo estándar; QT: Quimioterapia; MMM: muerte por mieloma múltiple/ muerte no en recaída.

#### 2.5.4 Estructura del modelo y transiciones

El modelo de Markov empleado consta de los siguientes estados:

- a. Activo en inducción: En este estado el paciente con diagnóstico de MM de riesgo estándar recibe los primeros ciclos de quimioterapia. El evento que permite la entrada a este estado es el diagnóstico de MM candidato a TCM. El evento que permite la salida de este estado es la decisión del médico y el paciente de realizar TCM o continuar con quimioterapia tomando en consideración la respuesta inicial a esta.
- b. Estable con quimioterapia (Estable con QT): En este estado, el paciente que ha recibido los primeros ciclos de quimioterapia, continúa recibiendo por decisión personal y recomendación médica ciclos de esta hasta lograr la progresión o remisión de la condición. De igual manera recibe controles médicos periódicos. El evento que permite la transición hacia el estado de progresión es la evidencia clínica o de laboratorio de progresión de la enfermedad.
- c. Estable sin quimioterapia (Estable sin QT): En este estado el paciente que ha recibido los primeros ciclos de quimioterapia, decide ser sometido a TCM por decisión personal y recomendación médica hasta lograr la progresión o remisión de la condición. De igual manera recibe controles médicos periódicos y Bortezomib de base por 24 ciclos. El evento que permite la transición hacia el estado de progresión es la evidencia clínica o de laboratorio de progresión de la enfermedad.
- d. Progresión/Recaída: En este estado el paciente presenta criterios clínicos de progresión o recaída de su condición. Al estar en este estado el paciente recibe nuevamente quimioterapia administrada previamente o esquemas de segunda línea. El evento que permite la transición es la muerte.

#### 2.5.5 Supuestos del modelo

Las siguientes consideraciones se deben hacer con respecto a las transiciones permitidas, los estados y supuestos del modelo:

1. El modelo supone que todos los pacientes de la cohorte hipotética reciben quimioterapia en la fase activa por un periodo de cuatro ciclos. Este supuesto se fundamenta en que en los estudios clínicos de los cuales se obtuvo la información, los pacientes podían definir realización de TCM o continuar quimioterapia en este momento.
2. La probabilidad de muerte por MM en los cuatro primeros ciclos se asume como cero por lo cual no se consideró esa transición. Lo anterior se fundamenta en que en solo un estudio menos del 2% de los pacientes murieron en ese periodo y generalmente como consecuencia de toxicidad(39) . En los otros dos dicha probabilidad fue menor de 1% (34,38). Se decidió separar la condición de estable recibiendo quimioterapia de aquel que no recibe quimioterapia. En este aspecto es importante considerar que aunque la evaluación se planteó en pacientes candidatos a TCM, la evidencia de los ensayos clínicos incluidos y los estudios observacionales muestran que la TCM es una alternativa que en un alto porcentaje de pacientes no es llevada a cabo por decisión del paciente o del

médico. En el estudio de Mey et al que evaluó varios aspectos en el cuidado cotidiano de estos pacientes, solo el 9.3% de los pacientes fueron trasplantados (45). En el estudio de Tamayo et al ese porcentaje fue del 19.2% (44). En los estudios de Kumar y Rajkumar dicha proporción no supera el 30% (39). Asumir que la totalidad de los pacientes son sometidos a TCM dista mucho de los resultados de estudios observacionales en países desarrollados. Es probable que esa proporción sea menor en nuestro país.

3. Los pacientes estables pueden fallecer sin pasar por el estado de progresión. Aunque en algunos estudios la totalidad de los pacientes fallecían a partir de la progresión (34), en otros cerca del 30% de los pacientes fallecían sin progresión (39). Se consideró que esta proporción es importante por lo cual se decidió incluirla dentro del modelo.
4. Se asume que tanto los pacientes que progresan como aquellos que recaen reciban Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona. Esta opción fue validada por el experto clínico.
5. En el grupo de VTD, el ensayo clínico donde se obtuvo las probabilidades (36), no presentan de forma desagregada los pacientes con TCM, de los no TCM, puesto que los últimos fueron excluidos del estudio; por tal motivo se asumió que las probabilidades de transición del estado de Markov "estable con quimioterapia" eran las mismas que las del grupo de CyBorD.

### 2.5.6 Ciclos de Markov

Se empleó ciclos de Markov de un mes durante todo el horizonte temporal, es decir 240 ciclos. Lo anterior obedece a que varios eventos que permiten cambios en estados de Markov se pueden presentar en ese periodo de tiempo (respuesta a quimioterapia, TCM, controles médicos periódicos para determinar progresión o no). A pesar que los ciclos de Markov empleados fueron cortos, se realizó corrección de mitad de ciclo.

### 2.5.7 Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre los diferentes estados fueron obtenidas de las curvas de supervivencia libre de progresión o supervivencia global de los estudios clínicos controlados incluidos en las revisiones sistemáticas reportados en el informe de eficacia y seguridad del IETS. Los estudios debían incluir pacientes con las características clínicas expresadas en la población objetivo y los esquemas mencionados en las alternativas de esta evaluación (34,35,38,39). El procedimiento detallado empleado para calcular las probabilidades de transición se encuentra en el anexo 4.

Las probabilidades de transición de los estados "Activo" a "Estable con QT" o "Estable sin QT" se obtuvieron directamente del estudio.

Las probabilidades de transición entre los estados “Estable con QT” o “Estable sin QT” a “MMM”, es decir la muerte sin progresión o recaída, se calculó a partir de la incidencia acumulada. En este caso se calculó la tasa de mortalidad y se recalculó la probabilidad a partir de esta.

Las probabilidades de transición entre los estados “Progresión” a “Muerte por MM” se obtuvieron a partir de las curvas de Kaplan Meier de supervivencia global. En este caso, se obtuvo las probabilidades de supervivencia acumulada para cada t correspondiente al ciclo y posteriormente se calculó la probabilidad del ciclo a partir de este:

$$P(t) = 1 - \frac{S_t}{S_{t-1}}$$

Donde P(t) es la probabilidad de muerte en cada ciclo,  $S_t$  es la probabilidad de supervivencia acumulada al terminar el ciclo t y  $S_{t-1}$  es la probabilidad de supervivencia acumulada en el ciclo precedente.

Para las probabilidades de transición entre los estados “Estable con QT”, “Estable sin QT” a “Progresión” se procedió a realizar el mismo procedimiento anteriormente mencionado pero con las curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión. La probabilidad obtenida se recalculó tomando en consideración el número de pacientes muertos. Lo anterior con el fin de calcular solo la probabilidad de progresión sin incluir los muertos que esta curva considera. En un archivo adjunto a este informe se encuentran las tablas con las probabilidades de transición de los diferentes estados para la totalidad de los ciclos.

## 2.6 Desenlaces y valoración

La medida de desenlace empleada para esta evaluación fue los AVAC. Se decidió emplear dicha medida para estar acorde a los lineamientos metodológicos del caso de referencia para Colombia presentado por manual del IETS(43). Además, al ser el MM una condición que afecta considerablemente la calidad de vida relacionada con salud, esta medida permite capturar no solo las ganancias en sobrevida sino también la preferencia de los pacientes por los diferentes estados.

Para determinar los años de vida para CyBorD, VTD y RD se emplearon los estudios EVOLUTION, PETHEMA/GEM fase III y el de Rajkumar respectivamente. Se escogieron estos estudios por las siguientes razones: En primera instancia fueron estudios de buena calidad incluidos en las revisiones sistemáticas evaluadas en el informe de eficacia y seguridad del IETS. En segundo lugar incluían las alternativas en estudio. En tercer lugar proporcionaban datos de sobrevida global y libre de progresión por medio de curvas de Kaplan Meier.

El estudio EVOLUTION es un estudio fase 2 que evaluó en 140 pacientes mayores de 18 años con MM activo los siguientes esquemas: Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametasona versus

Bortezomib+Lenalidomida+Dexametasona,yBortezomib+Lenalidomida+Ciclofosfamida+Dexametasona. Posteriormente debieron incluir un esquema de Bortezomib+ Ciclofosfamida + Dexametasona modificada (incluyendo más dosis de Ciclofosfamida). Los pacientes tuvieron supervivencia libre de progresión al año de 86%, 83%, 93% y 100% para los esquemas de Bortezomib+Lenalidomida+Ciclofosfamida+Dexametasona;Bortezomib+Lenalidomida+Dexametasona; Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametasona y el esquema modificado de CyBorD respectivamente. La sobrevida global al año fue de 94% para el esquema tetraconjugado y 100% para todos los demás. El esquema tetraconjugado no representó mayor sobrevida para estos pacientes.

El estudio PETHEMA/GEM que incluyó a 386 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de MM sin tratamiento previo aleatorizados para recibir Bortezomib+Talidomida+Dexametasona; Talidomida+Dexametasona y Vincristina, Carmustina, Melfalan, Ciclofosfamida, Prednisona/ Vincristina, Carmustina, Doxorubicina, Dexametasona. El estudio demostró que la supervivencia libre de progresión fue mayor con el esquema de Bortezomib+Talidomida+Dexametasona en comparación a los demás esquemas.

El estudio de Rajkumar et al incluyó a 445 pacientes con MM activo sin tratamiento previo para recibir Lenalidomida + Dexametasona en dosis bajas versus Lenalidomida + Dexametasona en dosis altas. El estudio demostró que los pacientes con Dexametasona en dosis bajas presentaron mayor sobrevida en comparación a los de dosis altas.

Como el horizonte temporal de la evaluación es mayor al periodo de seguimiento de los estudios clínicos se procedió a determinar las funciones de supervivencia para cada una de las alternativas. Para esto se empleó el procedimiento descrito en el anexo4que muestra las funciones de supervivencia obtenidas mediante este procedimiento. Una vez obtenidas dichas funciones se procedió a extrapolarlas empleando idealmente la última tasa de mortalidad asumiendo que esta declina de forma constante. En el anexo 4 se encuentra el procedimiento de extrapolación.

Para la asignación de utilidades a los diferentes estados del modelo, se procedió a realizar una revisión de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas, en sitios web de dos agencias evaluadoras de tecnologías y en el Center for the Evaluation of Value and Risk in Health de la Universidad de Tufts. El procedimiento de revisión de la literatura se encuentra en el anexo 5.

Varias consideraciones se deben hacer respecto a la asignación de utilidades a los diferentes estados. A pesar que se recomienda el uso de utilidades proporcionado por el Cost Effectiveness Analysis Registry (CEAR) de la universidad de Tufts se prefirió, hasta donde fuera posible, emplear utilidades de estudios que evaluara específicamente la alternativa en cuestión para el análisis determinístico. No obstante, en el análisis de sensibilidad se incorporó los datos proporcionados no solo por el CEAR de Tufts sino por otras fuentes.

Otra consideración que se debe hacer es que, salvo para RD, no se encontraron estudios que valoraran utilidades mediante EQ-5D con los esquemas CyBorD y VTD. Lo anterior obligó a que

para estos dos esquemas se les asignara utilidades de esquemas diferentes (la mayoría de los cuales empleaban Melfalan y Prednisolona).

La tabla 1 muestra las diferentes utilidades para cada uno de los estados y alternativas.

Para la alternativa de RD, se emplearon los datos de utilidad a partir del EQ-5D proporcionado por el estudio FIRST(48). Para el estado "Activo" se empleó la utilidad encontrada al tercer mes de tratamiento (0.566). Como en este estudio, los pacientes continuaron recibiendo quimioterapia hasta progresar o hasta los 18 meses, momento hasta el cual se recolecta información sobre utilidades se consideró emplear la utilidad reportada posterior a la mitad del periodo de estudio, esto es 9 meses, (0.604) como el valor para el estado "Estable con QT".

Para las alternativas que contenían Bortezomib se emplearon los datos proporcionados por el estudio VISTA (49). Se decidió elegir este estudio por ser fase III, que realiza evaluaciones periódicas de la calidad de vida en pacientes que reciben esquemas que contienen Bortezomib. Una limitante de este estudio es que las utilidades se calcularon mediante el modelo de regresión más no por el EQ-5D. Para el estado "Activo" se asignó una utilidad de 0.636 correspondiente a la utilidad más alta en los primeros cuatro ciclos de tratamiento. Para el estado "Estable con QT" se asignó el valor de utilidad de 0.665. De igual manera como se realizó con el esquema RD, se asignó la utilidad encontrada a la mitad del periodo de seguimiento, esto es al momento del ciclo 5.

Se asumió que para todas las alternativas la utilidad del estado "Estables sin QT" es igual. Lo anterior se fundamentó en que la utilidad después de haber sido trasplantado es independiente del esquema de quimioterapia empleado en la inducción. Además, la valoración de la utilidad en este estado depende fundamentalmente de las manifestaciones del MM más que del esquema de quimioterapia recibido previamente. Para el estado "Estable sin QT" se empleó en el análisis determinístico una utilidad de 0.69 según los estudios reportados por Uy del Groot et al (50) y Slovacek et al(51). En estos dos estudios se determinó la utilidad empleando EQ-5D en pacientes que habían sido sometidos a TCM, lo cual representa el tipo de paciente ubicado en este estado.

Para la asignación de las utilidades en el estado de "Progresión" se empleó los datos del estado "Activo". Lo anterior se fundamentó en que el paciente, según las guías del NCCN y validación por expertos, recibe nuevamente el esquema de quimioterapia. Lo anterior hace plausible, dada la ausencia de datos en estados de progresión específico a las alternativas, que el paciente valorará su estado de forma similar a cuando recibió el esquema de quimioterapia. Es probable que dicha valoración este sobrestimada, no obstante la ausencia de datos no permita realizar una aproximación más exacta a este.

**Tabla 1.** Utilidades para cada estado de Markov por cada una de las alternativas en el análisis determinístico

	Activo	Estable sin QT	Estable con QT	Progresión	Muerte	Referencia
Rd	0.566	0.69	0.604	0.566	0	(48,50,51)
CyBorD	0.636	0.69	0.665	0.636	0	(49–51)
VTD	0.636	0.69	0.665	0.636	0	(49–51)

RD: Lenalidomida más Dexametasona; CyBorD: Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametasona; VTD: Bortezomib+Talidomida+Dexametasona.

## 2.7 Identificación, medición y valoración de costos

### 2.7.1 Identificación de recursos

Como la perspectiva del estudio es la del SGSS solo se tuvo en cuenta los recursos directos sanitarios del sistema de salud. Todos los costos fueron expresados en pesos colombianos al año 2015. No se realizó ningún ajustes a inflación.

Para la identificación de los recursos asociados a la tecnologías evaluadas, inicialmente se obtuvieron de la guía de la NCCN(30) y de los ensayos clínicos de estos esquemas de quimioterapia (34–39). Posteriormente esta información se validó con un experto clínico y se envió a los expertos clínicos a través de una encuesta online, diseñada por el grupo evaluador con el fin de conocer la utilización de estos recursos en la práctica clínica habitual en el contexto colombiano.

Esta encuesta estuvo disponible desde el 20 de agosto hasta el 6 de octubre de 2015. En el anexo 6, se describen las preguntas de la encuesta.

Para cada esquema de quimioterapia se consideraron los recursos empleados en: terapia de inducción, terapia coadyuvante, manejo de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y monitorización.

### 2.7.2 Medición de recursos

Para poder asignar una cantidad a cada recurso identificado, se preguntó a los expertos a través de la encuesta online, la frecuencia de usos y duración de cada recurso; en el caso de los esquemas de quimioterapia se consideró además las dosis y número de ciclos. Para el cálculo de

la cantidad total administrada de los medicamentos de cada esquema de quimioterapia, se asume un paciente tipo de 68 kg de peso y con una superficie de área corporal entre 1,5 y 1,8 m<sup>2</sup>.

A continuación se describe para cada esquema esta información:

### Esquemas de quimioterapia de inducción

En la siguiente tabla se muestra para cada medicamento del esquema de quimioterapia, la dosis, vía de administración, número de días de quimioterapia, presentación farmacéutica disponible en Colombia y la cantidad calculada. Las cantidades son para cada ciclo de quimioterapia. Se consideró para todos los esquemas 4 ciclos de inducción con quimioterapia. El número de ciclos se basó en lo reportado en los ensayos clínicos, que reportan entre 4-6 ciclos de inducción y en consulta con experto clínico.

**Tabla 2.** Medicamentos de inducción de quimioterapia

Esquema/ Medicamento	Dosis	Vía de administración	No. Días de quimioterapia	Presentación farmacéutica	Cantidad/ci clo
<b>CyBorD</b>					
Bortexamib	1,3mg/m <sup>2</sup>	Subcutáneo	4	Ampollas de 3,5mg	4
Ciclofosfamida	500mg/m <sup>2</sup>	Intravenoso	4	Ampollas de 500mg	4
Dexametasona	40mg	Intravenoso	4	Ampollas de 8mg	20
<b>VTD</b>					
Bortexamib	1,3mg/m <sup>2</sup>	Subcutáneo	4	Ampollas de 3,5mg	4
Talidomida	200mg	Oral	28	Tabletas de 100mg	56
Dexametasona	40mg	Intravenoso	4	Ampollas de 8mg	20
<b>RD</b>					
Lenalidomida	25mg	Oral	21	Tabletas de 25mg	21
Dexametasona	40mg	Intravenoso	12	Ampollas de 8mg	60

No se consideraron costos por desperdicio de ningún medicamento, debido a que son medicamentos con una estabilidad no superior a 8 horas, por lo tanto se asume que el resto del medicamento debe desecharse pues no se puede emplear para otra dosis ni para otro paciente.

### Terapia coadyuvante - profilaxis

Se realizó una lista de las posibles comorbilidades de los pacientes diagnosticados con MM activo que pueden requerir tratamiento, de acuerdo a la GPC de la NCCN(30), para cada morbilidad se preguntó en la encuesta online cuál era el tratamiento empleado en la práctica clínica en Colombia.

También se preguntó en la encuesta online sobre el tratamiento profiláctico de las RAM más frecuentes, según lo recomendado por la guía NCCN. El tratamiento profilactico se estimó para cada esquema de quimioterapia.

De acuerdo a la información proporcionada en la e-encuesta se incluyó los siguientes tratamientos como profilaxis o coadyuvancia para cada esquema de quimioterapia (tabla 3).

**Tabla 3.** Terapia coadyuvante-profilaxis

Esquema/terapia coadyuvante	Dosis	Vía de administración	Duración del tratamiento	Cantidad/ ciclo de quimioterapia
<b>CyBorD</b>				
Aciclovir	400mg/c 12 horas	Oral	28 días	56
Ácido ibandronico	6mg/c mes	Intravenoso	1 mes	1
<b>VTD</b>				
Aciclovir	400mg/c 12 horas	Oral	28 días	56
Ácido ibandronico	6mg /c mes	Intravenoso	1 mes	1
Acido acetil salicilico	100mg/dia	Oral	28 días	28
<b>RD</b>				
Acido acetil salicilico	100mg/dia	Oral	28 días	28

### Manejo de RAM

Para la identificación de las RAM de los esquemas de inducción de quimioterapia se revisaron los ensayos clínicos(34–39) que contenían estos esquemas de quimioterapia en pacientes con MM activo candidatos a TCM. Esta información se validó con un experto clínico.

De las RAM reportadas en dichos estudios, se seleccionó las de grado 3 o 4. Como no en todos los estudios reportaron la significancia estadística de la prevalencia de la RAM (p), se seleccionaron las que fueron estadísticamente significativas y/o tuvieran por lo menos una prevalencia del 10%. Cuando se identificó más de un estudio con el reporte de esa RAM mayor o igual al 10%, se realizó el promedio acorde al número de estudios que la reportaron.

De las RAM identificadas, se excluyó rash cutáneo y fatiga puesto que no se consideró de relevancia clínica ni de costos.

Para el manejo de estas RAM identificadas, se consultó también con los expertos clínicos en la encuesta online cuáles eran los medicamentos de elección con sus respectivas dosis y duración de tratamiento.No hubo respuesta por los expertos clínicos, se decidió incluir el manejo del experto clínico que validó las RAM.

Se incluyó el manejo de las RAM que según tuviesen tratamiento a la mayoría de pacientes con dicha RAM. En la tabla 4 se presenta las RAM incluidas con el tratamiento de manejo correspondiente.

**Tabla 4.** Manejo de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

RAM/ Medicamento	Dosis	Vía de administra ción	Duración del tratamiento	Cantidad
<b>Herpes zoster</b>				
Aciclovir	800mg c/4horas	Oral	14 días	84
<b>Trombosis venosa profunda /embolismo pulmonar</b>				
Enoxaparina	1mg/kg c/12h	Subcutanea	5-7 días	10 – 14 ampollas
Warfarina	60mg c/12h	Oral	3 - 6 meses, despues de Enoxaparina	170 – 346 tabletas

### Procedimientos, insumos o dispositivos

En el tratamiento de inducción de quimioterapia se consideraron los costos de los derechos de sala y los costos de monitorización.

Para los recursos de monitorización, se realizó un listado con los posibles procedimientos que se les realiza a los pacientes con MM acorde a las recomendaciones de la guía de la NCCN(30). Estos recursos se incluyeron en la encuesta online, donde se preguntó si en la práctica clínica habitual lo hacían y con qué frecuencia. Entre estos recursos se incluyó visita con hematóncólogo, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, citogenéticas, entre otros.

También se incluyó el costo del TCM, se asumió que al paciente se le hacía un solo TCM en el 5 ciclo.

#### **2.7.3 Valoración de los recursos**

Una vez identificados y medidos los recursos se buscó el precio unitario de cada uno y se multiplicó por su cantidad correspondiente para obtener el costo total.

Se consultó las siguientes fuentes de información:

- Circulares de regulación de precios de medicamentos
- SISMED para costos de medicamentos que no estén en la circulares (Circulares 04, 05 y 07 de 2013 y 01 de 2014).
- Tarifario ISS 2001 +30%, para procedimientos y pruebas
- Consulta a hospitales. En los procedimientos que no se disponía información de precios de las fuentes citadas anteriormente se realizó la consulta a 9 instituciones de salud de Colombia, tanto IPS como EPS.

En las tablas 5 y 6 se presentan los costos de los medicamentos y procedimientos o insumos. Los costos son presentados en pesos colombianos 2015. En el caso de los procedimientos la frecuencia de uso para cada uno fue de 4, puesto que se empleó una vez al mes para la inducción, que se asumió de 4 ciclos para todos los esquemas de quimioterapia.

Tabla 5. Costos de medicamentos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	Posología		Total mg presentación	Virmin ponderado presentación	Virprom ponderado presentación	Virmáx ponderado presentación
			Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg				
Bortezomib	3,5 mg - Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable		1,3mg/m <sup>2</sup>	34 mg por los 4 ciclos	56 mg los 4 ciclos	2,213,237	2,213,984	2,442,896
Ciclofosfamida	500 mg - Polvo estéril para inyección		500mg	4000 mg por los 4 ciclos	4000mg x los 4 ciclos	13,761	16,419	19,945
Dexametasona*	8 mg/ml - Solución inyectable		40mg	160 mg por los 4 ciclos		62	74	132
Talidomida	100 mg -Tableta		200mg	22400 mg x los 4 ciclos		7,925	9,125	9,378
Lenalidomida	25mg - Tableta o cápsula		25 mg	2100 mg x los 4 ciclos	2100 mg x los 4 ciclos	574,370	574,370	631,476
Dexametasona**	8 mg/ml -Solución inyectable		40mg	10080 mg x los 4 ciclos		62	74	132
Warfarina	5 mg- Tableta					93	109	158
Ácido acetil salicílico	100 mg - Tableta					0	1	1
Aciclovir	200 mg - Tableta					22	24	31



Aciclovir	400 mg - Tableta					1,761	1956,33	2,054
Aciclovir	800 mg - Tableta					205	293	323
Ácido ibandróico	6 mg - Frasco ampolla					306,622	355,326	375,000
Enoxaparina	80 mg - Ampolla					6,590	7,652	9,470

\*Dosis Dexametasona para los esquemas de CyBorD y VTD ; \*\*Dosis de Dexametasona RD

NA: No aplica

Nota : El Bortezomib y la Lenalidomida están incluidos en el régimen de control de precios. Resolución 718 de 2015. Los precios máximos corresponden a los de esa normatividad.

Fuente: SISMED.

Tabla 6. Costos de procedimientos

Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Cantidad total por año	Valor unitario	Valor total
Monitorización	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interconsulta especialista (hemato-oncólogo) (890402)</li> <li>▪ Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático (902210)</li> <li>▪ Nitrógeno ureico [bun] (903856)</li> <li>▪ Creatina (903822)</li> <li>▪ Calcio por colorimetría (903810)</li> <li>▪ Albúmina (903803)</li> <li>▪ Inmunofijación de proteínas [gammaglobulinas] en orina, suero o lcr (906825)</li> <li>▪ Beta 2 microglobulina en cualquier muestra (906620)</li> <li>▪ Inmunoglobulinas cadenas livianas kappa y lambda, cuantitativa por nefelometría para cualquier muestra (906837)</li> <li>▪ Inmunoglobulinas cadenas livianas kappa y lambda, cuantitativa por nefelometría para cualquier muestra (906837)</li> <li>▪ Biopsia por aspiración de médula ósea (413101)</li> <li>▪ Citometría de flujo de médula ósea. (NA)</li> <li>▪ Cariotipo con bandeo g en cualquier tipo de muestra- cariotipo con bandeo q en cualquier tipo de muestra (908404-5)</li> </ul>	4	217,500	870.000
Trasplante de células	NA	1	95,696,582	95,696,582

Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Cantidad total por año	Valor unitario	Valor total
hematopoyéticas (TCM)				

#### 2.7.4 Costos por estados de Markov

A continuación se describen los recursos incluidos en los costos para cada estado de Markov:

- Activo en inducción
  - El esquema de quimioterapia de inducción
  - Tratamiento coadyuvante- profiláctico
  - Manejo de RAM
  - Monitorización
- Estable con quimioterapia
  - Entre 2 a 8 ciclos más de tratamiento de inducción (para llegar a 6 ciclos o 12 ciclos, según ensayos clínico de cada esquema)
  - Terapia de mantenimiento. Se preguntó en la encuesta online cuál es la terapia de mantenimiento para cada esquema de quimioterapia de inducción evaluado. Al no haber respuesta se asumió el tratamiento de mantenimiento empleado acorde al experto consultado: Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 15 cada 30 días por dos años.
- Estable sin quimioterapia
  - TCM
- Progresión de la enfermedad
  - Esquemas de segunda línea de quimioterapia. Se consultó con el experto clínico y en la encuesta online cuál es el tratamiento de segunda línea según esquema de inducción empleado.

En la tabla 7 se describen los costos totales para cada estado de Markov y esquema de quimioterapia.

**Tabla 7.** Costo total de los estados del modelo

Estado de salud	Costo total CyBorD	Costo total VTD	Costo total RD
Activo en inducción	11.118.262	11.204.701	13.437.648
Estable con quimioterapia	4.771.022	4.771.022	4.771.022
Estable sin quimioterapia	4.771.022	4.771.022	4.771.022
Progresión de la enfermedad	20.970.171	20.970.171	20.970.171

### 2.7.5 Supuestos para costos

A continuación se describe los supuestos que se emplearon en el modelo relacionados con los costos:

- Para el cálculo de la cantidad total administrada de los medicamentos de cada esquema de quimioterapia, se asumió un paciente de 68 kg de peso con una superficie de área corporal de 1,65 m<sup>2</sup>.
- Se asumió que el costo de tratamiento de las RAM se dan en el tercer ciclo de quimioterapia.
- Se asumió la terapia de mantenimiento igual para los tres esquemas, según consulta con experto clínico.
- Se asumió el esquema de segunda línea de inducción de quimioterapia para los tres esquemas, según consulta con experto clínico. Aunque el experto clínico sugirió dos esquemas de segunda línea: uno era con Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona (VRD), para los tres esquemas de quimioterapia y el otro esquema era CyBorD para los esquemas de inducción de quimioterapia de VTD y RD; dado que los costos de CyBorD y VRD son tan diferentes (\$11.118.262 y \$20.970.171 respectivamente); se decidió que todos los pacientes independientemente de la primera línea, se les daba VRD como segunda línea de inducción, puesto que el esquema de CyBorD estaba incluido en la inducción y necesariamente a este grupo se tendría que dar VRD.
- No se consideró costos de RAM, ni monitorización, ni profilaxis coadyuvante para el tratamiento de segunda línea, como es el mismo para los tres esquemas, no tiene influencia en el costo.

La tabla 8 muestra los parámetros del modelo.

Tabla 8. Parámetros incluidos en el modelo.

Parámetro del modelo	Valor en el caso base	Rango en el análisis de sensibilidad		Fuente
		Mínimo	Máximo	
Costo estado activo CyBorD	11.118.262	10.717.863	11.747.421	ISS
Costo estado activo VTD	11.204.701	11.085.642	12.185.798	ISS
Costo estado activo RD	13.437.648	13.461.588	14.694.644	ISS
Costo estado estable con quimioterapia CyBorD	4.771.022	4.758.590	5.234.317	ISS
Costo estado estable con quimioterapia VTD	4.771.022	4.758.590	5.234.317	ISS
Costo estado estable con quimioterapia RD	4.771.022	4.758.590	5.234.317	ISS
Costo estado estable sin quimioterapia CyBorD	4.771.022	4.758.590	5.234.317	ISS
Costo estado estable sin quimioterapia VTD	4.771.022	4.758.590	5.234.317	ISS
Costo estado estable sin quimioterapia RD	4.771.022	4.758.590	5.234.317	ISS
Costo estado progresión CyBorD	20.970.171	20.966.427	23.088.480	ISS
Costo estado progresión VTD	20.970.171	20.966.427	23.088.480	ISS
Costo estado progresión RD	20.970.171	20.966.427	23.088.480	ISS

<i>Parámetro del modelo</i>	<i>Valor en el caso base</i>	<i>Rango en el análisis de sensibilidad</i>		<i>Fuente</i>
		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	
Utilidad estado activo CyBorD	0.636	0.611	0.81	(49–51)
Utilidad estado estable sin quimioterapia CyBorD	0.69	0.46	0.8	(49–51)
Utilidad estado estable con quimioterapia CyBorD	0.665	0.626	0.8	(49–51)
Utilidad progresión CyBorD	0.636	0.485	0.64	(49–51)
Utilidad estado activo en inducción VTD	0.636	0.611	0.81	(49–51)
Utilidad estado estable sin quimioterapia VTD	0.69	0.46	0.8	(49–51)
Utilidad estado estable con quimioterapia VTD	0.665	0.626	0.8	(49–51)
Utilidad estado progresión VTD	0.636	0.485	0.64	(49–51)
Utilidad estado activo en inducción RD	0.566	0.5	0.81	(48,50,51)
Utilidad estado estable sin quimioterapia RD	0.69	0.46	0.8	(49–51)
Utilidad estado estable con quimioterapia RD	0.604	0.5	0.8	(48,50,51)
Utilidad estado progresión RD	0.566	0.485	0.64	(48,50,51)

Por tratarse de un proceso de Markov las probabilidades de transición se modifican en cada ciclo por lo cual no se relacionan en la anterior tabla. Se adjunta al siguiente informe un archivo de Excel en el cual se podrán encontrar las diferentes probabilidades de transición entre los estados para todas las alternativas.

## 2.8 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 razón incremental de costo-efectividad (RICE), así:

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

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 AVAC. Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC.

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  $RICE < \lambda$  (52).

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 (43).

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 (43,52).

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 (53).

Adicional a los resultados del caso 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 (ASP) 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.

La tabla 9 muestra las distribuciones de probabilidad empleadas para el ASP para cada los parámetros. Aunque lo ideal es modelar las utilidades y costos con distribuciones beta o gamma las estimaciones de los datos de utilidad y costos obtenidos no permiten determinar adecuadamente los parámetros de estas distribuciones. Por esa razón se debe asumir que todos los datos entre los valores máximos y mínimos tendrán la misma probabilidad de ocurrencia.

**Tabla 9.** Distribuciones de probabilidad empleadas en el modelo

Variable	Distribución utilizada	Parámetros de la distribución		Fuente
		Menor valor	Mayor valor	
Utilidad ActivoCyBorD	Uniforme	0.611	0.81	(49–51)
Utilidad ActivoRD	Uniforme	0.5	0.81	(48,50,51)
Utilidad ActivoVTD	Uniforme	0.611	0.81	(49–51)

Variable	Distribución utilizada	Parámetros de la distribución		Fuente
		Menor valor	Mayor valor	
Utilidad estable sin quimioterapia todas las alternativas	Uniforme	0.46	0.8	(49-51)
Utilidad estable con quimioterapia CyBorD	Uniforme	0.626	0.8	(49-51)
Utilidad estable con quimioterapia RD	Uniforme	0.5	0.8	(48,50,51)
Utilidad estable con QTVTD	Uniforme	0.626	0.8	(49-51)
Utilidad progresión CyBorD	Uniforme	0.485	0.64	(49-51)
Utilidad progresión RD	Uniforme	0.485	0.64	(48,50,51)
Utilidad progresión VTD	Uniforme	0.485	0.64	(49-51)
Costos Activo CyBorD	Uniforme	10.717.863	11.747.421	ISS
Costos Activo RD	Uniforme	13.461.588	14.694.644	ISS
Costos Activo VTD	Uniforme	11.085.642	12.185.798	ISS
Costos progresión Todos	Uniforme	20.966.427	23.088.480	ISS
Costo estable Todos	Uniforme	4.758.590	5.234.317	ISS

Todas las estimaciones se realizaron con el software TreeAge-Pro® 2013.

### 3. Resultados

En esta sección se presentan los resultados del caso base (con descuento del 5%) tanto los valores determinísticos como probabilísticos y los resultados del análisis de sensibilidad, modificando la tasa de descuento a 0%, 3,5%, 7% y 12%.

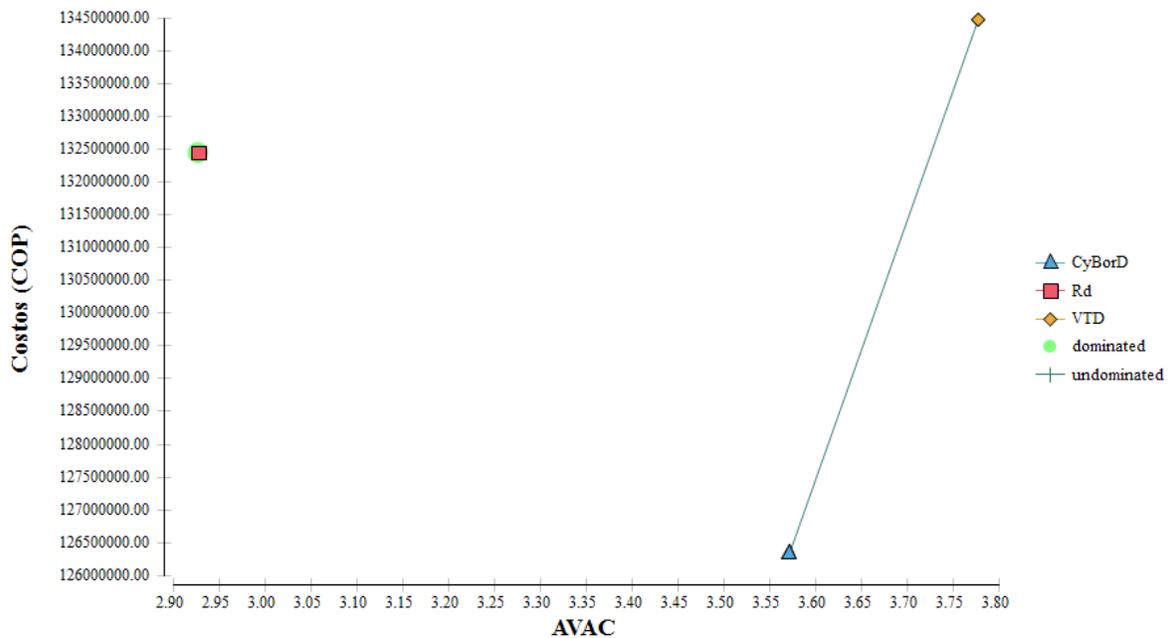
#### 3.1 Resultados del caso base

En la tabla 10 se presenta la razón costo-efectividad de los esquemas evaluados y en la figura 2 se representa el plano costo-efectividad. Como puede apreciarse el CyBorD fue el esquema menos costoso comparado con VTD y RD, así como presentar más AVAC que el RD; el esquema RD fue una estrategia dominada.

**Tabla 10.** Resultados del caso base con tasa de descuento del 5%

Alternativas	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	Razón de costo-efectividad incremental
CyBorD	126.344.818	-	3,572	-	-
RD	132.435.892	6.091.074	2,928	-0,644	-9.459.588
VTD	134.477.346	8.132.528	3,778	0,207	39.360.977

**Figura 2.** Análisis de costo-efectividad



Cuando se excluyó la alternativa dominada (RD), los valores de costos y de AVAC no variaron, por lo tanto la razón costo-efectividad tampoco (tabla 11).

**Tabla 11.** Resultados del caso base excluyendo alternativa dominada con tasa de descuento del 5%.

Alternativas	Costos	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	Razón de costo-efectividad incremental
CyBorD	126.344.818	-	3,572		
VTD	134.477.346	\$8.132.528	3,778	0,207	\$39.360.977

### 3.2 Análisis de sensibilidad

Se realizó análisis de sensibilidad determinístico modificando la tasa de descuento a 0%, 3,5%, 7% y 12% acorde al manual metodológico del IETS (43). Se realizó análisis de sensibilidad probabilístico (ASP), en el cual se incorporó los valores más sujetos a heterogeneidad como los costos, bien sea por incertidumbre en la cantidad del recurso empleado como el valor unitario del recurso.

En la tablas 12 y 13 se presentan los resultados del análisis incremental empleando diferentes tasas de descuento, en donde se observa que los resultados son consistentes con los valores basales con todas las tasas de descuentos empleadas; evidenciando la estrategia RD como dominada y CyBorD menos costosa pero menos efectiva que VTD.

Sin embargo, cuando se realiza el ASP a través de la simulación de Montecarlo, el esquema CyBorD fue costo-efectivo comparado con los dos esquemas RD y VTD (tabla 14 y figura 3).

**Tabla 12.** Resultados del análisis determinístico empleando diferentes tasas de descuento

Alternativas	Costo	Costo incremental con respecto a CyBorD	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental con respecto a CyBorD
<b>Tasa de descuento 0%</b>					
CyBorD	142.209.757	-	4,13	-	-
Rd	146.426.320	4.216.562	3,39	-0,736	-5.732.868
VTD	152.415.335	10.205.578	4,36	0,238	42.827.416
<b>Tasa de descuento 3.5%</b>					
CyBorD	130.608.958	-	3,72	-	-

Alternativas	Costo	Costo incremental con respecto a CyBorD	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental con respecto a CyBorD
Rd	136.208.386	5.599.428	3,05	-0,670	-8.360.307
VTD	139.295.845	8.686.886	3,93	0,216	40.301.521
<b>Tasa de descuento 7%</b>					
CyBorD	121.163.010	-	3,38	-	-
Rd	127.832.683	6.669.673	2,77	-0,611	-10.910.189
VTD	128.620.460	7.457.451	3,58	0,195	38.176.335
<b>Tasa de descuento 12%</b>					
CyBorD	110.675.595	-	3,01	-	-
VTD	116.712.143	6.036.548	3,18	0,170	35.413.217
Rd	118.561.540	1.849.397	2,47	-0,712	-2.597.772

**Tabla 13.** Resultados del análisis determinístico excluyendo las alternativas dominadas para las diferentes tasas de descuento.

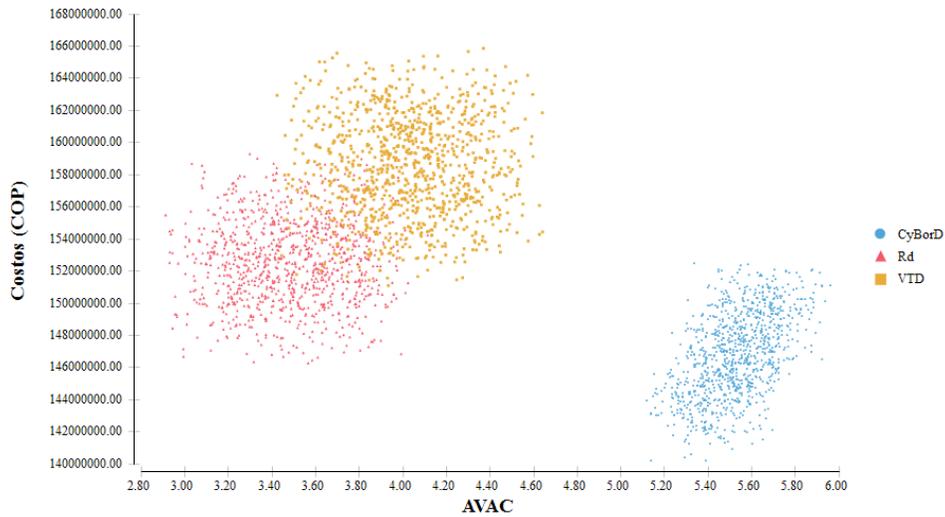
Tecnología	Costo (COP)	Costo incremental (COP)	AVAC	AVAC incremental	RICE (COP\$/AVAC adicional)
<b>Tasa de descuento 0%</b>					
CyBorD	142.209.757	-	4,131		
VTD	152.415.335	10.205.578	4,369	0,238	42.827.416
<b>Tasa de descuento 3.5%</b>					
CyBorD	130.608.958	-	3,723	-	-
VTD	139.295.845	8.686.886	3,938	0,216	40.301.521
<b>Tasa de descuento 5%</b>					
CyBorD	126.344.818	-	3,572	-	-
VTD	134.477.346	8.132.528	3,778	0,207	39.360.977
<b>Tasa de descuento 7%</b>					
CyBorD	121.163.010	-	3,387	0,000	0
VTD	128.620.460	7.457.451	3,582	0,195	38.176.335

Tecnología	Costo (COP)	Costo incremental (COP)	AVAC	AVAC incremental	RICE (COP\$/AVAC adicional)
Tasa de descuento 12%					
CyBorD	110.675.595	-	3,014	-	0
VTD	116.712.143	6.036.548	3,185	0,170	35.413.217

Tabla 14. Simulación Montecarlo para todas las alternativas.

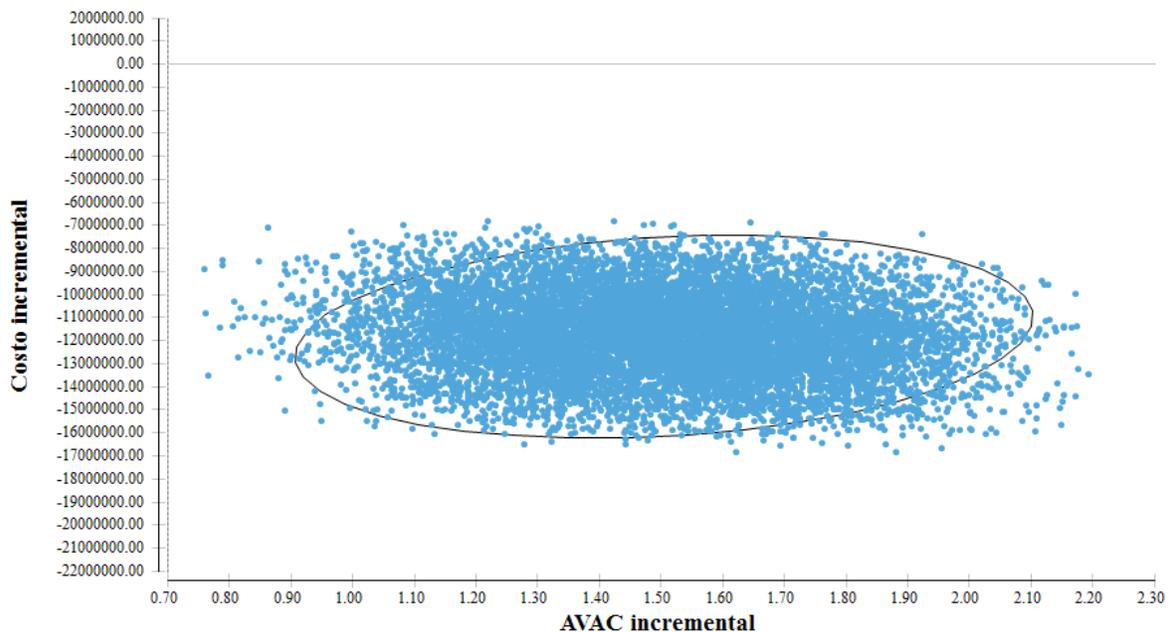
Alternativas	COSTOS				AVAC			
	Mínimo	Promedio	Máximo	Desviación estándar	Mínimo	Promedio	Máximo	Desviación estándar
CyBorD	\$139,775,665	\$146,709,228	\$153,668,626	\$2,622,197	5.042	5.531	6.008	0.161
VTD	\$150,981,586	\$158,521,482	\$166,304,627	\$3,075,068	3.362	4.025	4.676	0.250
RD	\$145,320,865	\$152,524,980	\$159,900,391	\$2,528,093	2.850	3.486	4.113	0.234

**Figura 3.** Resultados de la simulación de MonteCarlo en el plano de costo-efectividad para las diferentes alternativas



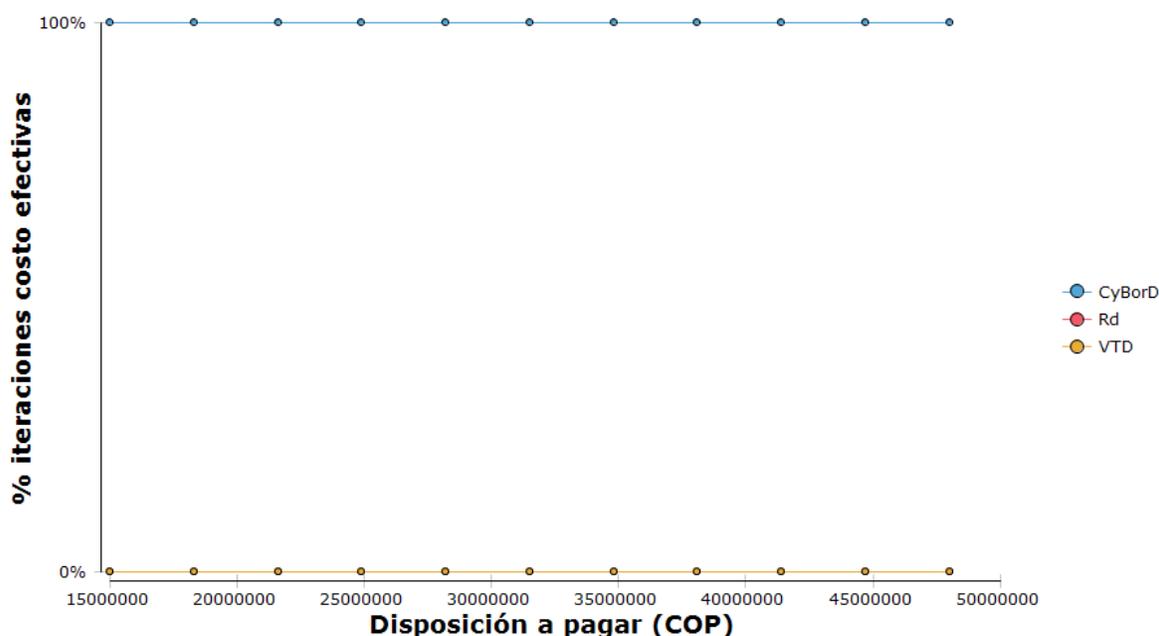
Al realizar el análisis incremental empleando la simulación de MonteCarlo se evidencia que la totalidad de las iteraciones se encuentran ubicadas en el cuadrante II sugiriendo que CyBorD presentó valores incrementales menores con mayor efectividad en las diferentes iteraciones con respecto a VTD (figura 4).

**Figura 4.** Resultados de la simulación de MonteCarlo en el plano de costo-efectividad incremental excluyendo las alternativas dominadas.



Estos resultados se corroboran en la curva de aceptabilidad (figura 5), en donde se puede apreciar que el esquema de CyBorD fue costo-efectivo en todas las iteraciones empleando valores entre 1 y 3 PIB per cápita como umbral de eficiencia. El PIB se obtuvo del Banco de la República de Colombia. (53) que muestra un valor de \$15.864.953 para el 2014 en pesos corrientes.

Figura 5. Curva de aceptabilidad



## 6. Discusión y conclusiones

El esquema de quimioterapia de inducción CyBorD empleado para pacientes con MM activo y con riesgo estándar es dominante sobre los esquemas VTD y RD, desde el punto de vista del SGSSS financiado públicamente en Colombia y con la disponibilidad a pagar en nuestro país. Estos resultados fueron robustos para diferentes parámetros del modelo en el análisis de sensibilidad y para diferentes tasas de descuento. La dominancia de CyBorD en comparación a los otros esquemas se puede atribuir, según los resultados del ASP, a un menor costo y a mayor efectividad.

La comparación de estos hallazgos con otras evaluaciones es limitada debido a la ausencia de estudios que comparen las mismas alternativas evaluadas, diferencias en la estructura y tipos de modelos, recursos incluidos y diversidad en los parámetros empleados en los mismos. No obstante, los resultados de esta evaluación económica están acorde a tendencias generales

detectadas en otros estudios. En primer lugar, los esquemas triconjugados suelen tener mayor eficiencia que los esquemas biconjugados. En segundo lugar, la inclusión de los nuevos agentes, especialmente el Bortezomib proporcionan un incremento en la efectividad clínica a expensas de un mayor costo que se encuentra dentro de los límites de la disponibilidad a pagar de varios sistemas de salud. El estudio de Garrison concluyó que el esquema triconjugado de Bortezomib más melfalan más prednisolona proporciona mejores resultados en salud a menor costo comparado con melfalan más prednisolona, melfalan más prednisolona más talidomida o melfalan más Lenalidomida con Lenalidomida de mantenimiento en Estados Unidos (47). El reporte del NICE considera que la adición del Bortezomib a esquemas biconjugados se encuentra por debajo de £30.000 por AVAC por lo cual es considerado costo-efectivo en el sistema de salud británico (16). Igualmente, dicha agencia consideró las múltiples limitaciones en costos, parámetros y estructura del modelo que se presentaron en la evaluación (54). El estudio de Picot et al también demostró que la adición de Bortezomib a melfalan y prednisolona tiene un RICE de £29.102 por AVAC representando una alternativa costo efectiva (55). Otros reportes de literatura gris también mencionan que la adición de Bortezomib a esquemas biconjugados pueden ser costo-efectivos en Estados Unidos y Suecia como primera línea en pacientes con MM activo(56,57).

Con respecto al esquema biconjugado de Lenalidomida más Dexametasona, aunque existen estudios sobre su eficacia clínica, los datos disponibles sobre la eficiencia como terapia de primera línea son mucho más limitados. La mayoría de estudios encontrados, aunque demuestra su eficiencia, lo hacen en pacientes en fase de recaída o como terapia de mantenimiento.(58,59).

En Colombia, no hay estudios de evaluación económica publicados sobre el tratamiento de inducción con esquemas de quimioterapia para pacientes con MM activo con riesgo estándar. Existe un informe no publicado proporcionado por el productor de Bortezomib en el que compararon VTD versus TD (Talidomida + Dexametasona) para el tratamiento de inducción en pacientes con MM candidatos a TCM, en el que estimaron el costo del VTD de \$104.989.455 y 5,25 AVAC, con un costo efectividad incremental de \$45.169.211. El costo de VTD en nuestra evaluación fue más elevado \$134.477.346 y los AVAC menores, 3,778 lo cual puede ser explicado por la diferencia en la estructura del modelo, recursos empleados y fuentes de los parámetros(42). A pesar de estas diferencias, dicho estudio proporciona evidencia que el esquema triconjugado fue costo efectivo en comparación al esquema biconjugado. Aunque los estudios no son comparables, pueden dar indicios de la robustez de los hallazgos a pesar de la incertidumbre estructural.

Esta evaluación económica presenta varias limitaciones. La primera está relacionada con la población del estudio. La creciente evidencia en la importancia de los estudios citogenéticos y pruebas moleculares para determinar el riesgo y por consiguiente el tipo de quimioterapia obligaría a la determinación de razones de costo-efectividad para subgrupo de pacientes acorde al riesgo. Dicho análisis no fue posible por la escasa literatura sobre el impacto de las alternativas según el perfil citogenético.

Otra limitación son los datos empleados para determinar la efectividad. En este sentido, la primera limitación es la ausencia de datos en el contexto colombiano. En segunda instancia las curvas de supervivencia empleadas para determinar los años de vida provienen de estudios clínicos controlados con periodos de seguimiento de pocos años lo cual contrasta con el carácter crónico de la entidad. Otro aspecto que consideramos sustancial es que la mayoría de estudios empleados para determinar sobrevida buscan evaluar como desenlace primario la proporción de respuesta total o parcial en un interés por evaluar la posibilidad que la quimioterapia por periodos hasta de un año pueda constituirse en una alternativa sustitutiva a TCM. Además en algunos estudios que desean evaluar los esquemas de quimioterapia no continúan el seguimiento en aquellos pacientes que deciden TCM. En cuanto a los valores de utilidad, al no disponer de estudios de calidad de vida en nuestro país, se empleó la de otros estudios internacionales lo cual no refleja necesariamente las preferencias de los pacientes colombianos. Además muchos de estos datos de utilidad no son específicos para las alternativas evaluadas sino que corresponden a otros esquemas de quimioterapia muchos de los cuales incluyen melfalan.

En cuanto a la disponibilidad de información de recursos, al no disponer de datos en el país, se realizó la consulta a 7 expertos clínicos hemato-oncólogos colombianos, sobre cuales recursos con sus respectivas cantidades emplean ellos en su práctica clínica habitual en la terapia de inducción de quimioterapia de los tres esquemas evaluados CyBorD, VTD y RD. Sin embargo, la respuesta fue casi nula, solo se obtuvo respuesta de un experto clínico de los consultados. Puesto que la opinión de un solo experto no necesariamente corresponde a los recursos que se emplean en el país, se amplió el plazo de encuesta online a expertos y se consultó a la coordinadora de deliberación y participación del IETS, quien a su vez contactó con otros expertos; no obstante, la falta de respuesta fue igual. Por tal motivo, se decidió emplear en el modelo el uso de recursos avalado por dicho experto clínico.

Aunque no hace parte del presente estudio, vale la pena resaltar las limitaciones en cuanto a los procesos de deliberación y participación por parte de los expertos clínicos. A pesar de los reiterados esfuerzos del grupo evaluador, apalancados en el IETS, en contactarles a través de las sociedades científicas, la participación de estos fue casi nula. En este orden de ideas se hace necesario establecer estrategias para incentivar y fortalecer la participación de las sociedades científicas en las diferentes fases de la evaluación.

Otra limitación importante en el estudio fue la falta de un estudio cabeza-cabeza que compare las tres alternativas que se evaluaron en el presente estudio: CyBorD, VTD y RD. No obstante y por las razones dadas en la metodología, se consideró importante incluir estas tres alternativas en la evaluación. Para hacer las comparaciones se tuvieron en cuenta diferentes curvas de supervivencia de diversos estudios (27,34,38) para calcular los años de vida ganados y las probabilidades de transición; únicamente en el estudio de Khan et al se comparó dos de las tres alternativas del presente estudio: CyBorD y RD(35). Sin embargo se explicó detalladamente como se obtuvo esta información (anexo 4).

Es necesario tener presente otras consideraciones en esta evaluación, por ejemplo que ni el Bortezomib (del esquema CyBorD y VTD) ni la Lenalidomida (del esquema RD) están incluidos en el POS. Por lo tanto, además de los resultados de esta evaluación económica completa es necesario considerar el impacto presupuestal que supondría la inclusión de alguno de estos medicamentos en el POS. Para esto se realizó un análisis de impacto presupuestal entregado al IETS en otro informe.

En cuanto a la generalización de los resultados se pueden realizar las siguientes consideraciones. En primer lugar, dada la ausencia de análisis por subgrupos, estos resultados no necesariamente reflejan el comportamiento en pacientes con perfiles citogenéticos o moleculares con riesgos diferentes en quienes la razón de costo efectividad puede ser mayor. En segundo lugar, aunque muchos de los datos de costos son obtenidos de un tarifario nacional, las características locales especialmente relacionadas con la disponibilidad de sitios adecuados para la administración del medicamento o de especialistas puede introducir distorsiones que produzcan razones de costo efectividad mayores.

Aunque el estudio no evaluó aspectos de índole ética o de equidad, existen consideraciones relacionadas con el acceso a medicamentos en estos pacientes que es importante evaluar. En un estudio realizado en Canadá, el 81% de los médicos estaban insatisfechos o muy insatisfechos con el proceso de acceso a talidomida en pacientes con MM. Las razones de la insatisfacción provenían del alto costo, la violación de la privacidad del paciente y los cambios de esquema por la falta de acceso a estos (60). Otro estudio demostró que aquellos pacientes que viven en áreas rurales pueden tener mayores dificultades en el manejo de la entidad debido al aislamiento producido por sus condiciones geográficas y a los efectos que pueda tener el tratamiento (61). Por otro lado, al tratarse de una neoplasia crónica con mayor prevalencia en pacientes que generalmente no se encuentran en edad productiva es factible que dicha condición y su tratamiento pueda tener efectos catastróficos por gastos de bolsillo. Un reciente estudio encontró que los aspectos relacionados con desempleo, discapacidad, aseguramiento en salud, retiro y gastos de bolsillo representan los aspectos más preocupantes para estos pacientes. Los gastos de bolsillo pueden representar entre el 28-36% de los ingresos pudiendo llegar a 38% en aquellos pacientes que reciben quimioterapia (62). Aunque es difícil generalizar los efectos sobre equidad en acceso a servicios de salud a partir de estos resultados, es factible suponer que estos comportamientos puedan presentarse en pacientes en nuestro contexto.

Los resultados de esta evaluación permiten realizar dos recomendaciones principalmente. La primera se refiere a incluir dentro del POS el bortezomib por cuanto su eficacia y eficiencia, en conjunto con otros esquemas han sido validada por varias revisiones sistemáticas publicadas en la literatura, el reporte de efectividad y seguridad realizado anteriormente y la presente evaluación económica. La segunda recomendación es incluir el esquema CyBorD como esquema de primera línea para la fase de inducción en pacientes con MM activo en riesgo estándar candidatos a TCM dentro de las guías de práctica clínica en Colombia. Lo anterior se fundamenta en que dicho esquema proporcionó mayor número de AVAC a un costo menor en comparación a los esquemas de VTD y RD.

En conclusión, los resultados de esta evaluación indican que el CyBorD es costo-efectivo comparado con VTD y RD como terapia de inducción de quimioterapia en pacientes con MM activo con riesgo estándar desde la perspectiva del SGSSS de Colombia públicamente financiado y teniendo en cuenta la evidencia actual.

## Referencias

1. Quach DHPM. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) Panel Members. Australia; 2014.
2. Kassem NM, El Zawam H, Kassem HA, El Nahas T, El Hussein NM, El Azeim HA. A descriptive study of plasma cell dyscrasias in Egyptian population. *J Egypt Natl Canc Inst* [Internet]. 2014;26(2):67–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110036213000940>
3. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE, Andrade RE. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006) ^ies; Multiple myeloma in the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota (1983-2006) ^ien [Internet]. *Acta méd.colomb.* 2008. p. 276–81. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-24482008000400004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482008000400004)
4. Palumbo A, Anderson K, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Palumbo A, Kenneth A, Anderson K, et al. Multiple Myeloma [Internet]. *The New England journal of medicine.* 2011. Available from: file:///D:/Usuarios/1130666719/Desktop/myeloma.pdf
5. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(4):360–76.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(18):1860–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2265446&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509819>
7. Rajkumar SV. Plasma Cell Disorders. In: *Goldman's Cecil Medicine* [Internet]. 2012. p. 1426–37. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047001937>
8. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011;8(8):479–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.63>
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics , 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10–29.
10. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64(1):9–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>

11. Moreau P TC. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies [Internet]. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993216>
12. Becker N. Epidemiology of Multiple Myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25–35.
13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) [Internet]. National Cancer Institute Bethesda MD. 2011. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/)
14. Leukemia & lymphoma society. Mieloma [Internet]. Leukemia & lymphoma society. 2013. Available from: <https://www.lls.org/>
15. Petersen MP, Pardo C, Cantor Molano LF, Hernández G, Martínez Palomino T, Pérez Almanza N, et al. Registro institucional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, empresa social del estado, resultados principales, año 2001. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2002;6(3):4–49. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=342832&indexSearch=ID>
16. Jenny M. Bird, Roger G. Owen, Shirley D'Sa, John A. Snowden, John Ashcroft, Kwee Yong, Gordon Cook, Sylvia Feyler, Faith Davies, Gareth Morgan, Jamie Cavenagh, Eric Low, Judith Behrens, Matthew Jenner GP. NICE, Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma 2014. UK; 2014.
17. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M DM. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013.
18. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364:1046–60.
19. Kyle R a, Gertz M a, Witzig TE, Lust J a, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003;78(1):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>
20. Landgren O WBM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia* [Internet]. USA; 2009;23:1691–7. Available from: <http://www.nature.com/leu/journal/v23/n10/full/leu2009134a.html>
21. Ola Landgren, Gloria Gridley, Ingemar Turesson, Neil E. Caporaso, Lynn R. Goldin, Dalsu Baris, Thomas R. Fears, Robert N. Hoover, Linet MS. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* [Internet]. 2006;904–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895893/>
22. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564–9.
23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362–9.
24. Kyle R a., Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood.* 2008;111(6):2962–72.

25. Rajkumar S V, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WI, Larson D, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2013;27(8):1738–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3773463&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
26. Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehnert N, Seckinger A, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4325–32.
27. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2014;89(10):999–1009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223428>
28. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz M a, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2007;82(3):323–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352369>
29. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(12):1095–110. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2787395&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma [Internet]. 2011. Available from: <file:///D:/Usuarios/1130666719/Desktop/myeloma.pdf>
31. Quach DHPM. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) PANEL MEMBERS. Australia; 2015.
32. Teitelbaum A, Ba-Mancini A, Huang H, Henk HJ. Health care costs and resource utilization, including patient burden, associated with novel-agent-based treatment versus other therapies for multiple myeloma: findings using real-world claims data. *Oncologist* [Internet]. 2013;18(1):37–45. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/18/1/37.full\nhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23299776>
33. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad de bortezomib y lenalidomida comparados con regímenes que no los contienen para pacientes con mieloma múltiple [Internet]. Bogotá DC; 2014. Available from: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin/Reportes/Reporte/Lenalomide/Bortezomib.pdf>
34. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012;119(19):4375–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422823>

35. Meaghan L. Khan CBR, Shaji K. Kumar MQL, Donna E. Reece AD, Morie A. Gertz PG, Suzanne Hayman SZ, David Dingli, John Lust S, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematology*. USA; 2011;326–33.
36. Jiri Minarik, Petr Pavlicek, Ludek Pour, Tomas Pika, Vladimir Maisnar, Ivan Spicka, Jiri Jarkovsky, Marta Krejci, Jaroslav Bacovsky, Jakub Radocha, Jan Straub, Petr Kessler, Marek Wrobel, Lenka Walterova, Michal Sykora, Jarmila Obernauerova, Lucie Brozova, E RH. Subcutaneous Bortezomib in Multiple Myeloma Patients Induces Similar Therapeutic Response Rates as Intravenous Application But It Does Not Reduce the Incidence of Peripheral Neuropathy. *Plasma Cell Disord*. UNITED KINGDOM; 2015;100(7):964–9.
37. Merz M, Salwender H, Haenel M, Mai EK, Bertsch U, Kunz C, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial. *Plasma Cell Disord*. 2015;100(7):964–9.
38. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, De La Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589–96.
39. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(1):29–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
40. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de Participación y Deliberación [Internet]. Bogota DC; 2014. Available from: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual Participacio%CC%81n 30 sep.pdf>
41. NCCN. NCCN guideline - Multiple myeloma. NCCN. 2015;308(6935):1033–6.
42. Ariza J, Taborda Restrepo A. Evaluación económica para Velcade (bortezomib) en la indicación de mieloma multiple en Colombia. Colombia; 2015.
43. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Bogota DC; 2014. Available from: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual evaluaci3n econ3mica web 30 sep.pdf>
44. Ríos-Tamayo R, José SM, Puerta JM, Sáinza J, Changd D-Y-L, Rodríguez T, et al. Trends insurvival of multiple myeloma: A thirty-year population-based study in a single institution. *Int J Cancer Epidemiol Detect Prev*. 2015;39:693–9.
45. Mey UJ, Leitner C, Driessen C, Cathomas R, Klingbiel D HF. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol*. 2015.
46. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczeck B BHGCSWG. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haemato*. 2015;

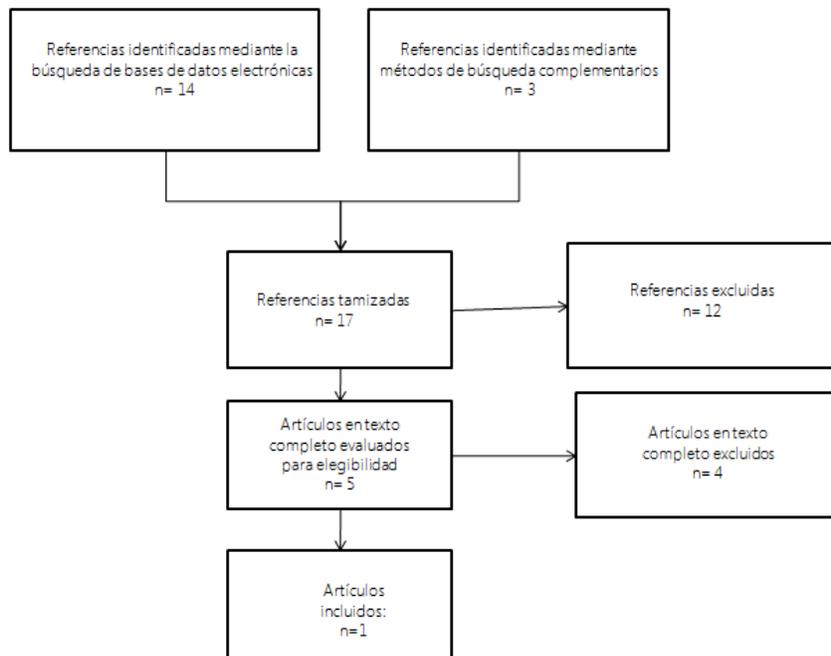
47. Garrison L, Hui Huang T, Hongliang A, Shi K, Chen C, Korves R, et al. Cost-Effectiveness of Initial Treatment of Multiple Myeloma in the U.S. With Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Versus Thalidomide Plus Melphalan and Prednisone or Lenalidomide Plus Melphalan and Prednisone With Continuous Lenalidomide Maintenance. *Tr. Oncologist*. 2013;18:27–36.
48. Delforge M, Minuk L, Eisenmann J-C, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*. 2015;100(6):826–33.
49. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Meunier J, Regnault A, Esseltine D-L, et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol* [Internet]. 2012;89(1):16–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469559>
50. Uyl-de Groot C a, Buijt I, Gloudemans IJM, Ossenkoppele GJ, Berg HP, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol*. 2005;74(2):136–43.
51. Slovacek L, Slovackova B, Blazek M JL et al. Quality of life in patients with multiple myeloma and malignant lymphoma undergoing autologous progenitor stem cell transplantation: The effect of selected psychosocial and health aspects on quality of life: A retrospective analysis. *Rep Pr Oncol Radiother*. 2007;12(2):101–8.
52. Drummond MF, MJ S, GW T, BJ O, GL S. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* 3rd edition. Oxford Uni. 2005.
53. Banco de la Republica. Banco de la República. PIB total y por habitante [Internet]. <http://www.banrep.gov.co/es/pib>. 2014 [cited 2015 Oct 30]. Available from: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>
54. NICE. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation [Internet]. 2014 [cited 2015 Oct 30]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta311>
55. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the firstline treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011;15(41):1–8.
56. Wang S.T. Huang H. Shi H. Duh M.S. Chen K. Chang E. Korves C. Dhawan R. Cakana A. Van De Velde H. Esseltine D.L. Garrison L. Modeling the cost-effectiveness of Bortezomib for the initial treatment of multiple myeloma in the United States. *Value Heal*. 2010;13(3):A210.
57. Rickert JB, Hornberger J, Liwing J, Aschan J, Gjönnnes L DR. Bortezomib is cost-effective for first-line treatment of multiple myeloma in Sweden. *Value Heal*. 2010;13(3):A40.
58. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ* [Internet]. 2013;14(3):507–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572968>

59. Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ* [Internet]. 2011;14(6):690–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892856>
60. Minuk L, Sibbald R, Peng J, Bejaimal S, Chin-Yee I. Access to thalidomide for the treatment of multiple myeloma in Canada: physician behaviours and ethical implications. *Curr Oncol* [Internet]. 2010;17(4):11–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697510>
61. Wagland K, Levesque JV CJ. Disease isolation: The challenges faced by mothers living with multiple myeloma in rural and regional Australia. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(2):148–53.
62. Goodwin JA, Coleman EA, Sullivan E, Easley R, McNatt PK, Chowdhury N, et al. Personal financial effects of multiple myeloma and its treatment. *Cancer Nurs* [Internet]. 2013;36(4):301–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23047800>
63. Ishak K, Kreif N, Benedict A, Muszbeck N. Overview of parametric survival analysis for health economics applications. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(8):663–75.

**Anexos**

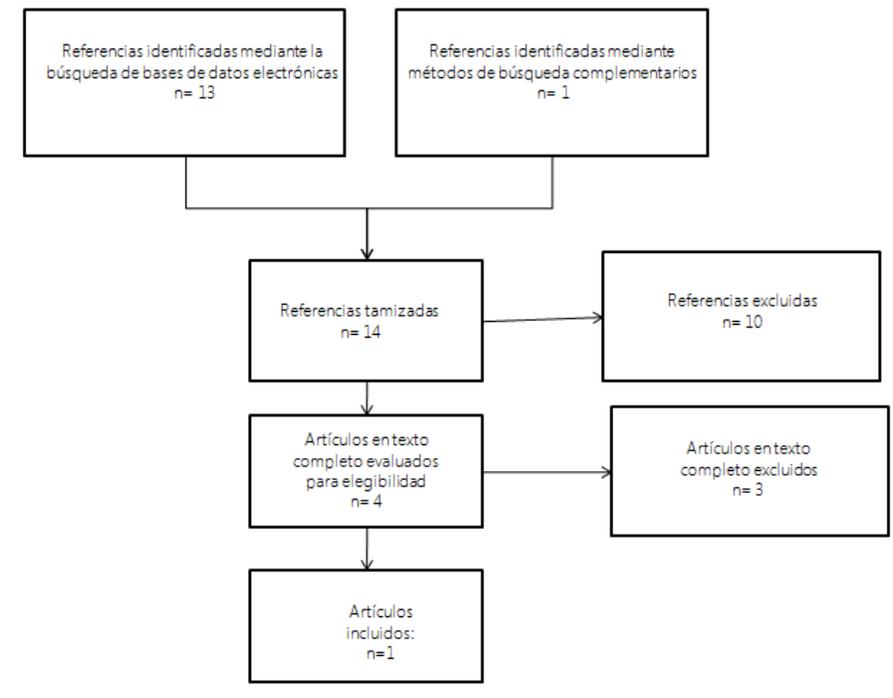
**Anexo 1. Búsqueda de literatura económica para Bortezomib**

Reporte de búsqueda electrónica		
Tipo de búsqueda		Nueva
Base de datos		NHS, EED Medline Health Technology Assessment NHS Economic evaluation database Medline In process & other non-indexed citations Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health National Institute for Health and Care Excellence
Plataforma		CRD OVID Pubmed Embase LILACS Scielo Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health National Institute for Health and Care Excellence
Fecha de búsqueda		15/08/2015
Rango de fecha de búsqueda		Sin restricción
Restricciones de lenguaje		Sin restricción
Estrategia de búsqueda	1	((Bortezomib) AND (multiple myeloma)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS))
	2	Bortezomib
	3	"Cost effectiveness"
	4	#2 AND #3
	5	"cost-effectiveness" [title] AND "myeloma" AND "Bortezomib" [title]
	6	Costo efectividad AND Bortezomib AND mieloma
Referencias identificadas		40
Referencias sin duplicados		15
Referencias incluidas		1



Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	NHS, EED Medline Health Technology Assessment NHS Economic evaluation database Medline In process & other non-indexed citations Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health National Institute for Health and Care Excellence
Plataforma	CRD OVID Pubmed Embase LILACS Scielo Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health National Institute for Health and Care Excellence
Fecha de búsqueda	15/08/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción

Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 ((Lenalidomida) AND (multiple myeloma)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS))</li> <li>2 "cost-effectiveness" [title] AND "myeloma" AND "Lenalidomida" [title]</li> <li>3 Costo efectividad AND Lenalidomida AND mieloma</li> <li>4 Costo efectividad Lenalidomida en mieloma</li> </ol>
Referencias identificadas	30
Referencias sin duplicados	14
Referencias incluidas	1



### Resumen del estudio seleccionado para Bortezomib y Lenalidomida

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Garrison LP Jr, Wang ST, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K et al. 2013	The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with Bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or Lenalidomida plus melphalan and prednisone with continuous Lenalidomida maintenance treatment	Modelo de Markov desde la perspectiva del pagador que evalúa melfalan+prednisolona+Bortezomib (VMP) versus melfalan+prednisolona+talidomida (MPT) y melfalan+prednisolona+Lenalidomida con Lenalidomida de mantenimiento (MPR-R) y sin mantenimiento (MPR) con un horizonte temporal de toda la vida. Los datos fueron obtenidos de estudios VISTA, IFM, MM-015, IFM99-06. Los costos directos fueron estimados en dólares americanos para el año 2010 y descontados a 3%.	La alternativa VMP fue costo efectiva comparada con MP., MPT y MPR-R.

### Anexo 2. Listado de estudios incluidos en la evaluación

Garrison LP Jr, Wang ST, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K et al. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with Bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or Lenalidomida plus melphalan and prednisone with continuous Lenalidomida maintenance treatment. *Oncologist*. 2013;18(1):27-36.

### Anexo 3. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión

Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of Bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(41):1-204.

**Razón:** La población no corresponde a la definida para la evaluación.

Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: Lenalidomida plus dexamethasone vs Bortezomib. *J Med Econ*. 2011; 14(6):690-7.

**Razón:** La población no corresponde a la definida para la evaluación tanto para Bortezomib como para Lenalidomida

Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost-effectiveness of Bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *Eur J Haematol*. 2010 Dec;85(6):484-91.

**Razón:** La población no corresponde a la definida para la evaluación.

Mehta J, Duff SB, Gupta S. Cost effectiveness of Bortezomib in the treatment of advanced multiple myeloma. *Manag Care Interface*. 2004 Sep;17(9):52-61.

**Razón:** La población no corresponde a la definida para la evaluación.

Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomida for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ*. 2013;14(3):507-14.

**Razón:** La población no corresponde a la definida para la evaluación.

Kim MY, Sposto R, Swaika A, Asano H, Alamgir A, Chanan-Khan A, Ailawadhi S. Pharmacoeconomic implications of Lenalidomida maintenance therapy in multiple myeloma. *Oncology* 2014; 87(4): 224-231

**Razón:** Evalua Lenalidomida como terapia de mantenimiento

#### **Anexo 4.** Metodología para encontrar la mejor distribución de las curvas de supervivencia

La reproducción de las curvas de supervivencia fue el resultado de mapear en pixeles las curvas de las fuentes mencionadas en la tabla A1. Esto se hizo debido a que los datos para reconstruir las curvas no eran de libre acceso. Las coordenadas en pixeles se convirtieron en las observadas mediante una estandarización de los datos (restando la coordenada del pixel en el origen y dividiendo por el pixel por unidad de tiempo o de punto porcentual). Siguiendo la metodología de Ishak *et al*(63), se realizaron principalmente tres pasos para determinar la distribución que mejor simula las probabilidades de supervivencia: 1. Análisis gráfico exploratorio para determinar la distribución con mejor ajuste, 2. Estimación de los parámetros del modelo y 3. Evaluación del ajuste ("fit"). El primer paso se muestra en la tabla A1, las distribuciones consideradas son exponencial, weibull y log-logística.

**Tabla A1.** Ajuste de modelos a las curvas de supervivencia

Distribución	Función de supervivencia	Modelo a estimar
Exponencial	$S(t) = \exp(-\lambda t)$	$-\ln S(t_i) = \lambda t_i + \varepsilon_i$ $i = 1, \dots, N$
Weibull	$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$	$\ln(-\ln S(t_i)) = \log \lambda + \gamma \ln t_i + \varepsilon_i$ $i = 1, \dots, N$
Log-logística	$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma}$	$-\ln\left(\frac{S(t)}{1 - S(t)}\right) = \log \lambda + \gamma \ln t_i + \varepsilon_i$ $i = 1, \dots, N$

NOTA: La especificación de cada modelo a estimar es independiente. Los errores se asumen de media cero y varianza constante.

Para realizar la estimación de los parámetros de las distribuciones exponencial, weibull, log-logística se linealizan las ecuaciones para encontrar un modelo estimable (se obtiene el logaritmo a ambos lados de la ecuación respectiva). La distribución weibull se linealiza dos veces: esto para poder estimar los parámetros, mientras que las otras dos distribuciones se linealizan una sola vez. Las distribuciones exponencial y weibull serían equivalentes si  $\gamma = 1$ .

En la construcción de los datos se tomaron el mínimo número de coordenadas u observaciones (N) necesario para replicar las curvas de supervivencia. Este número varió según la curva reconstruida. En el modelo de la distribución exponencial se asumió que no hay intercepto. En

todos los modelos se asumió que el término de error  $\varepsilon$  tiene media cero y varianza constante. Debido al cambio de comportamiento de las curvas de supervivencia se estimaron funciones a trozos con los cortes presentados en la tabla A2. La estimación de las curvas a trozos es esencialmente la misma, con la diferencia que la continuación de la función inicial debe centrarse en el punto dejado por la función anterior. Esto se logra reemplazando en la función a trozos siguiente t por t-c y S(t) por S(t)-(1-S(c)), donde c corresponde al corte en t de la función a trozos.

**Tabla A2.** Descripción de las funciones de las curvas de supervivencia con los parámetros estimados

Esquema	Dominio (separado por el corte en t=c)	Función de supervivencia (tiempo en meses) ajustada en t e S(c) S(t)=	Observaciones sobre elección del corte	Fuente
CyBor D (SG)	$0 \leq t \leq 25$	1	Visual	Kumar <i>et al</i> (2012)
	$25 < t \leq 28$	0,88		
CyBor D (SLP)	$0 \leq t \leq 11$	1	Se asume una función constante igual a 1.	Kumar <i>et al</i> (2012)
	$11 < t \leq 31$	$\exp(-0.02202062*(t-11)) - (1-1)$		

VTD (SG)	$0 \leq t \leq 56$	$\exp(-0,00569536*t)$	NA	Rosiñol (2015)
VTD (SLP)	$0 \leq t \leq 56$	$\exp(-0,01582305*t)$	NA	Rosiñol (2015)
RD (SG)	$0 \leq t \leq 25$	$\exp(-0.0055188*t)$	Mediana de tiempo.	Rajkumar (2010)
	$25 < t \leq 42$	$\exp(-0.01636128*(t-25))-(1-0.88)$		
RD (SLP)	$0 \leq t \leq 41$	$\exp(-0.02618681*t)$	NA	Rajkumar (2010)

**Nota:** Todas las curvas de supervivencia tuvieron la distribución exponencial como mejor ajuste. No se utilizó este método para CyBorD (SG) por la poca variación de la curva. SG: Supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión. NA: No aplica.

Para cada coordenada que consta de un periodo ( $t$ ) y de una probabilidad de supervivencia asociada  $S(t)$  se estiman los modelos por el método de Mínimos Cuadrados Ordinarios (MCO). El modelo exponencial se estima después de realizar la primera linealización, con variable dependiente  $-\ln S(t_i)$  y variable independiente  $t_i$ , el coeficiente estimado que acompaña al tiempo es el parámetro  $\lambda$ .

El modelo weibull y log-logístico se obtienen a partir de la segunda linealización, con la estimación la variable dependiente  $\ln(-\ln S(t_i))$  para el primero o  $-\ln\left(\frac{S(t)}{1-S(t)}\right)$  para el segundo, ambos en función de la variable independiente  $\ln t_i$ . Por lo tanto, el parámetro  $\lambda$  de estas distribuciones se recupera del valor estimado del intercepto; transformando el intercepto con la función exponencial [ $\lambda = \exp(\ln \lambda)$ ]. El parámetro  $\gamma$  es el coeficiente que acompaña a  $\ln t_i$ .

Después de haber estimado todos los parámetros de las distribuciones, éstos se introducen en las funciones de densidad para hallar el valor estimado de  $S(t)$  para la distribución exponencial y weibull. La variable dependiente, que representa la probabilidad de supervivencia, se calcula a partir de las tres distribuciones: siendo estos los valores estimados de la distribución respectiva. La sumatoria, para cada observación, del valor estimado menos el observado elevado al cuadrado se conoce como la suma de los errores al cuadrado (SSE, siglas en inglés de *Sum of Squared Errors*). Las fórmulas se muestran a continuación.

$$SSE \text{ (exponencial)} = \sum_{i=1}^N (S(t_i) - \exp(-\hat{\lambda}t_i))^2$$

$$SSE \text{ (weibull)} = \sum_{i=1}^N (S(t_i) - \exp(-\hat{\lambda}t_i^{\hat{\gamma}}))^2$$

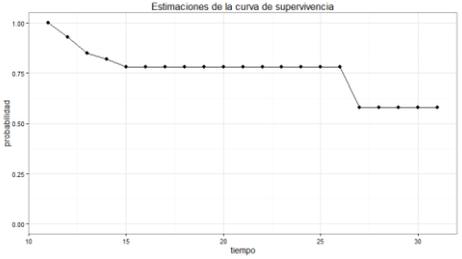
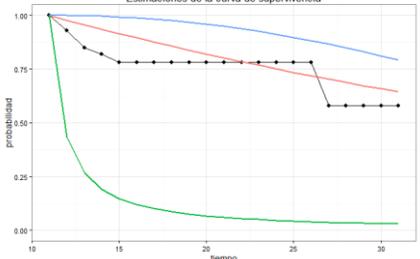
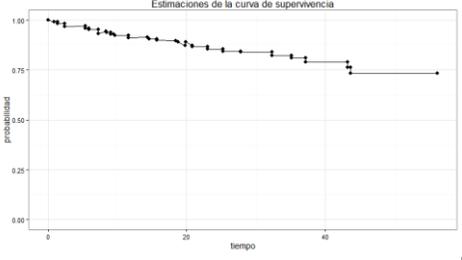
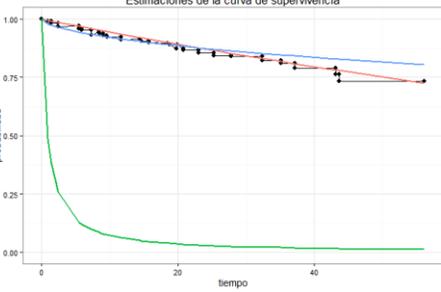
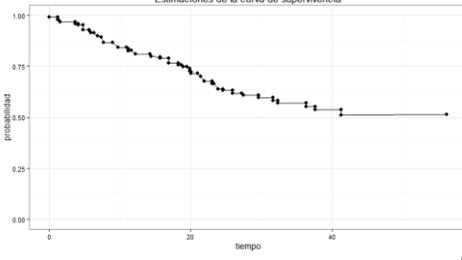
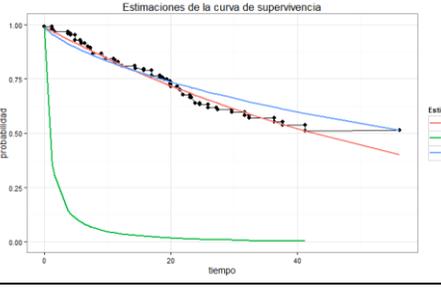
$$SSE \text{ (log - logística)} = \sum_{i=1}^N \left( S(t_i) - \frac{1}{1 + \hat{\lambda}t_i^{\hat{\gamma}}} \right)^2$$

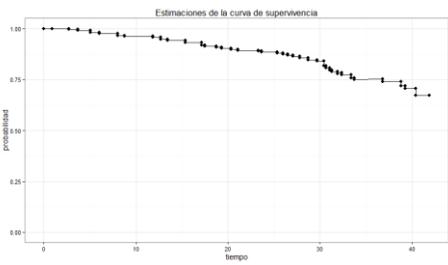
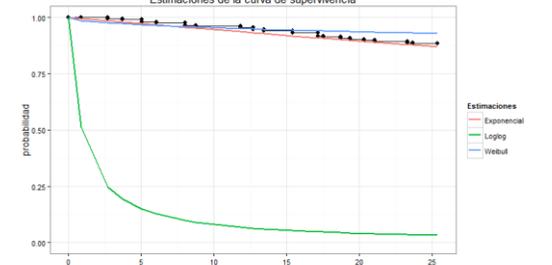
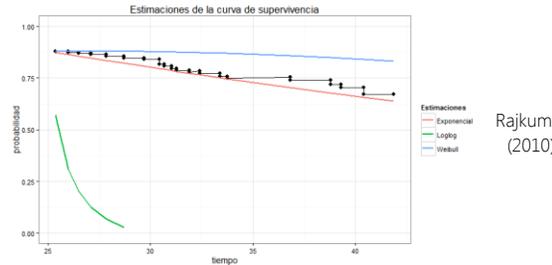
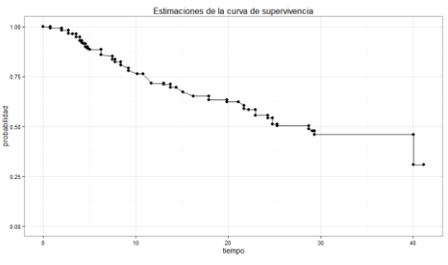
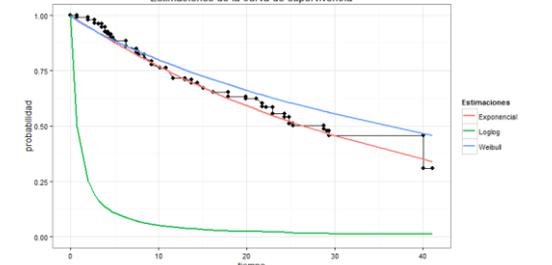
Las variables  $\hat{\lambda}_1$ ,  $\hat{\lambda}_2$  y  $\hat{\gamma}$  son las estimaciones por MCO de los parámetros originales. Otras medidas de ajuste fueron utilizadas para comparar los modelos: los criterios de información Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC). El mejor ajuste lo presenta el modelo con menor valor para cada criterio.

$$AIC = -2 \times \ln(\text{likelihood}) + 2 \times k$$
$$BIC = -2 \times \ln(\text{likelihood}) + \ln(N) \times k$$

Donde  $k$  son los parámetros estimados y  $N$  el número de observaciones. La elección del modelo con el mejor ajuste corresponde a aquel que tenga un *SSE*, *AIC* y *BIC* más bajo entre la distribución exponencial, weibull y log-logística. Dicha distribución es la que arroja predicciones más cercanas a las probabilidades de supervivencia observadas. Se le dio prevalencia a la primera medida de ajuste. En la tabla A3 se presenta el resumen de las curvas de supervivencia mapeadas.

**Tabla A3.** Resumen gráfico de las curvas de supervivencia mapeadas con sus respectivas estimaciones de las funciones a trozos.

Curva	Curva de supervivencia	Función a trozos parte 1	Función a trozos parte 2	Fuente
CyBorD (SLP)		<p>La función es constante e igual a 1 en el intervalo de <math>t</math> [0,11]</p>		Kumar et al (2012)
VTD (SG)			NA	Rosñiol (2015)
VTD (SLP)			NA	Rosñiol (2015)

Curva	Curva de supervivencia	Función a trozos parte 1	Función a trozos parte 2	Fuente
RD (SG)				Rajkumar (2010)
RD (SLP)			NA	Rajkumar (2010)

### Metodología para la construcción de las probabilidades en cada estado

Una vez seleccionada la distribución con el mejor ajuste. Con los parámetros estimados respectivos se reconstruyen las funciones de supervivencia de la tabla A2. Estas funciones se evalúan en un tiempo discreto  $t = 0, 1, 2, \dots, n$  donde  $n$  es el tiempo de vida esperado de la cohorte representada en la curva. El valor obtenido de la función en cada periodo  $t$  es una probabilidad de transición de un modelo de Markov escondido (*hidden markov model*). Todas las probabilidades se calcularon en meses.

### Extrapolación

Para la supervivencia global se tuvo en cuenta el horizonte temporal de 240 meses según el estudio. Partiendo de la última probabilidad estimada con la curva obtenida del estudio correspondiente a cada curva y referenciado en la tabla A2, se calcula una tasa de disminución de la probabilidad constante. Es decir, que se realizará una extrapolación lineal hasta el horizonte temporal de 115 meses.

Las curvas en la supervivencia libre de progresión se extrapolaron a partir de la función con los parámetros estimados o la última función estimada a trozos, si es el caso. Las curvas se extrapolaron hasta que la caída proyectada de la curva se igualara a cero. Al extrapolar la curva de VTD para Rosiñol (2015), se sobrepasa la expectativa de vida para este esquema, por lo tanto se opta por parar e igualar la curva a VCD.

### Anexo 5. Procedimiento para asignación de utilidades a los estados.

### Búsqueda de la literatura

Para identificar utilidades en la literatura se procedió a realizar una revisión sistemática de esta siguiendo los lineamientos establecidos por el IETS. En el siguiente cuadro se indica las bases de datos, términos y estrategia de búsqueda. En la tabla A4 se describe la metodología de la búsqueda.

Tabla A4. Metodología en la búsqueda de datos de utilidades

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos consultadas	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE DailyUpdate Embase LILACS
Plataforma	OVID

	Embase LILACS
Fecha de búsqueda	25 julio a 25 de agosto 2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Lenalidomida [title] AND EQ-5D [title]</p> <p>Lenalidomida [title] AND quality of life [title]</p> <p>Lenalidomida plus dexamethasone [title] AND quality of life [title]</p> <p>Lenalidomida [title] AND health related quality of life [title]</p> <p>Lenalidomida [title] AND EORTC QLQ 30</p> <p>Lenalidomida [title] AND EORTC</p> <p>Lenalidomida [title] AND multiple myeloma AND quality of life</p> <p>Quality of life [title] AND multiple myeloma [title]</p> <p>Bortezomib [title] AND quality of life [title]</p> <p>Bortezomib [title] AND multiple myeloma [title] AND quality of life</p> <p>Bortezomib [title] AND quality of life</p> <p>Bortezomib [title] AND EORTC QLQ 30</p> <p>Bortezomib [title] AND EORTC</p> <p>Bortezomib [title] AND EQ-5D [title]</p> <p>Quality of life [title] AND multiple myeloma [title]</p> <p>Calidad de vida AND myelomamultiple [title]</p> <p>HOVON-49 study</p> <p>APEX study</p> <p>SUMMIT study</p> <p>VISTA study</p> <p>UPFRONT study</p> <p>MM-015 study</p> <p>MM-018 study</p>

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos de calidad de vida en pacientes con diagnóstico de MM en cualquier estadio
- Incluyeran valoración de calidad de vida mediante EQ-5D.

Los criterios de exclusión fueron

- Reporte únicamente de datos de variabilidad o cambio en calidad de vida en ausencia de datos iniciales.
- Artículos con medición de calidad de vida mediante escalas no basadas en preferencias.

Se obtuvo 38 artículos, de los cuales 4 proporcionaron valoraciones de estados de salud. Los artículos incluidos se encuentran en la siguiente tabla.

**Tabla A5.** Artículos incluidos para obtener valoraciones de estados de salud.

Autor	Tipo de pacientes	Escala de medición	Valores
Slovacek et al, 2007.	32 pacientes que habían recibido trasplante autologo 1-3 años atrás.	EQ-5D	EQ-5D: 0.689 entre 1 a 3 años
Uy del Groot et al, 2005	36 pacientes que recibieron esquema de inducción, seguido de trasplante	EQ-5D	2 semanas después de terapia de inducción (VAD/VAMP): 0.52 ( $\pm$ 0.33) El día de recibir altas dosis de melfalan: 0.55 Un mes después de recibir altas dosis de melfalan: 0.66 El día de admisión para trasplante: 0.66 El día de salida de trasplante: 0.38 6 meses después del trasplante: 0.64 12 meses después del trasplante: 0.69
Delforge, 2015	Pacientes no candidatos a trasplante recientemente diagnosticados que recibieron Rd hasta enfermedad progresiva o completar 72 semanas. Sin embargo los CV se recolectaron hasta el mes 18.	EQ-5D	Utilidades brazo Rd 4 semanas: 0.5 Mes 3: 0.566 Mes 6: 0.594 Mes 12: 0.604 Mes 18: 0.594
Delforge, 2012	682 pacientes no candidatos para TCM recientemente diagnosticados	EORTC	Basal: 0.61 (Konto) Ciclo 1 (6 semana): 0.611 Ciclo 2 (12 semana) : 0.636 Ciclo 3 (18 semanas): 0.626 Ciclo 4 (24 semanas): 0.626

			Ciclo 5 (30 semanas): 0.665 Ciclo 6 (36 semanas): 0.707 Ciclo 7 (42 semanas): 0.744 Ciclo 8 (48 semanas): 0.769 Ciclo 9 (54 semanas): 0.777
--	--	--	---

De igual manera se consultó los datos de utilidades reportados en el Cost Effectiveness Analysis Registry de la universidad de Tufts (<https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx>) empleando como términos de búsqueda "multiplemyeloma". De esta búsqueda se obtuvo 31 resultados.

**Anexo 6.** Encuesta electrónica. Utilización recursos para la evaluación económica de mieloma múltiple

### 1. Preguntas sobre esquema de quimioterapia

El objetivo de ésta encuesta es validar los recursos y la cantidad de los mismos empleados en el manejo de pacientes con mieloma múltiple activo con riesgo estándar candidatos a trasplante de células madre:

**1. Para el esquema de quimioterapia Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona, indique la dosis, vía de administración, días de quimioterapia, frecuencia de ciclos y número de ciclos totales que emplea usted en su práctica clínica habitual.**

	Dosis	Vías de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales
<b>Bortezomib</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Ciclofosfamida</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Dexametasona</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**2. Para el esquema de quimioterapia Bortezomib + Talidomida + Dexametasona, indique la dosis, vía de administración, días de quimioterapia, frecuencia de ciclos y número de ciclos totales que emplea usted en su práctica clínica habitual.**

	Dosis	Vías de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales
<b>Bortezomib</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Talidomida</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	Dosis	Vías de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales
Dexametasona	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3. Para el esquema de quimioterapia Lenalidomida + Dexametasona, indique la dosis, vía de administración, días de quimioterapia, frecuencia de ciclos y número de ciclos totales que emplea usted en su práctica clínica habitual.

	Dosis	Vías de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales
Lenalidomida	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dexametasona	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## 2. Pregunta sobre tratamiento coadyuvante

4. Por favor indique con una "X" en el espacio correspondiente si habitualmente utiliza terapia coadyuvante para las siguientes condiciones. si su respuesta es sí, indique por favor el tratamiento (medicamento, dosis, vía y duración).

	No	Sí	Medicamento	Dosis	Vía	Duración
Osteopenia	<input type="text"/>					
Hipercalemia	<input type="text"/>					
Hiperviscosidad	<input type="text"/>					
Anemia	<input type="text"/>					
Profilaxis de infección	<input type="text"/>					
Trombosis	<input type="text"/>					
Disfunción renal	<input type="text"/>					

## 3. Preguntas sobre monitorización

5. De los siguientes recursos, indique con una "X" en el espacio correspondiente, cuáles utiliza habitualmente para monitorizar los pacientes con mieloma múltiple activo durante los esquemas de

quimioterapia de primera línea, trasplante de células madre y terapia de mantenimiento. Si su respuesta es sí, indique por favor la frecuencia.

	SÍ	NO	FRECUENCIA
Consulta con Hemato-oncólogo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hemograma completo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BUN	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Creatinina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Electrolitos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Perfil lipídico	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Calcio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Albúmina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Beta-2-microglobulina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cadenas séricas libres (FLC)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inmunoglobulinas séricas cuantitativas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Proteínas séricas por electroforesis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inmunofijación sérica por electroforesis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tomografía computarizada	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Resonancia magnética	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PET-Scan	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Aspirado de médula ósea	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inmuno-histoquímica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	SÍ	NO	FRECUENCIA
Citometría de flujo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Citogenética	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FISH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Densitometría ósea	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Viscosidad sérica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tipificación HLA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Proteinuria de 24 horas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Interconsulta con otras especialidades (mencione cuales)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6. En caso de requerir otros recursos de monitorización para la atención de pacientes con mieloma múltiple activo, escriba el nombre del recurso y su frecuencia de utilización en el espacio correspondiente.

Recurso	Frecuencia
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

#### 4. Pregunta sobre trasplante de células madre

7. Por favor indique con una "X" en el espacio correspondiente. ¿Qué tipo de trasplante de células madre emplea usted habitualmente para el tratamiento de mieloma múltiple activo?

	SI	NO
Autólogo de células madre hematopoyéticas	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autólogo de médula ósea y células progenitoras extraídas de sangre periférica con crio-preservación	<input type="text"/>	<input type="text"/>

#### 5. Pregunta sobre manejo de reacciones adversas a medicamentos

8.Cuál es el manejo habitual que usted utiliza para las siguientes reacciones adversas a los esquemas de quimioterapia; en caso de no tratar la reacción adversa, por favor ponga NA (no aplica) en la casilla de medicamento.

	Medicamento	Dosis	Duración
Neutropenia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Neutropenia febril	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Trombocitopenia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Trombosis venosa profunda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Embolismo pulmonar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Neuropatía periférica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anemia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Herpes Zoster	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diarrea	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vómito	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fatiga	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Neumonía	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**6. Preguntas sobre segunda línea de quimioterapia**

9. Suponga que para el esquema de quimioterapia de inducción con Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasonano hubo respuesta al tratamiento, ¿qué esquema de quimioterapia utilizaría habitualmente como segunda línea de tratamiento?

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

10. Suponga que para el esquema de quimioterapia de inducción con Bortezomib + Talidomida + Dexametasonano hubo respuesta al tratamiento, ¿qué esquema de quimioterapia utilizaría habitualmente como segunda línea de tratamiento?

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales

11. Suponga que para el esquema de quimioterapia de inducción con Lenalidomida + Dexametasonano hubo respuesta al tratamiento, ¿qué esquema de quimioterapia utilizaría habitualmente como segunda línea de tratamiento?

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales

**7. Preguntas sobre terapia de mantenimiento**

12. Para los pacientes tratados con Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona como quimioterapia de inducción, ¿qué esquema de quimioterapia utiliza habitualmente como terapia de mantenimiento?

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales

13. Para los pacientes tratados con Bortezomib + Talidomida + Dexametasona como quimioterapia de inducción, ¿qué esquema de quimioterapia utiliza habitualmente como terapia de mantenimiento?

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales

**14. Para los pacientes tratados con Lenalidomida + Dexametasona como quimioterapia de inducción, ¿qué esquema de quimioterapia utiliza habitualmente como terapia de mantenimiento?**

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales

**8. Pregunta sobre progresión de la enfermedad**

**15. Para los pacientes que progresan en su enfermedad, ¿qué tratamiento utiliza usted habitualmente?**

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de quimioterapia	Frecuencia de ciclos	Número de ciclos totales

**9. Pregunta sobre recaída de la enfermedad**

**16. Para los pacientes que después de inducción con quimioterapia y trasplante de células madre que permanecieron estables y posteriormente recayeron, ¿cuál es el tratamiento que emplea habitualmente para estos pacientes?**



<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Días de quimioterapia</b>	<b>Frecuencia de ciclos</b>	<b>Número de ciclos totales</b>



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](https://www.youtube.com/channel/UCi2s0LW1p1p1p1p1p1p1p1p1)



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



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)

---