



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo efectividad de  
everolimus más ciclosporina y prednisona  
comparado con micofenolato más  
ciclosporina y prednisona para la  
inmunosupresión de mantenimiento en el  
trasplante renal en Colombia**

Reporte N° 163

Mayo de 2016

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

### **Autores**

Orozco Ramírez, Luis Esteban. Economista. Universidad de Antioquia.

Sánchez Higueta, Edel Laura. Economista. Universidad de Antioquia.

Castro García, Paula Andrea. Economista. Universidad de Antioquia.

Contreras Ortiz, Javier Orlando. Médico Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas. Universidad de Antioquia.

### **Agradecimientos**

Corrales Santa, Félix Mauricio. Médico cirujano, cirugía general y vascular. Asociación Colombiana de Trasplantes de Órganos.

Mejía Vélez, Gonzalo. Médico internista, especialidad en nefrología. Director Científico. Clínica Las Américas.

Quintero Ossa, Álvaro Mauricio. Médico, especialidad en medicina interna y cardiología. Clínica Cardio Vid.

Tabares, Juan Esteban. Químico Farmaceuta. Helpharma S.A.

Senior, Juan Manuel. Médico, especialidad en cardiología, Universidad de Antioquia.

Serna, Lina María. Médico, especialidad en nefrología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Carvajal Quiroz, José Nelson. Médico, especialidad en nefrología. Jefe de nefrología. IPS Universitaria.

García, Paola Karina. Médico, especialidad en nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología.

María Inés Delgado, Directora Ejecutiva, Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Restrepo, Juan Carlos. Médico, especialidad en hepatología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Orrego, Mauricio. Médico, especialidad en hepatología. Centro de Especialistas San Vicente Fundación.

Osorio Correa, Otalvaro. Coordinador de trasplante, ACET y Hospital Pablo Tobón Uribe.

Rodelo Ceballos, Joaquín. Nefrólogo, Hospital General de Medellín.

Hernández Herrera, Gilma. Estadística, Facultad de medicina, Universidad de Antioquia.

Ramírez, Laura. Estudiante de economía, Facultad de economía, Universidad de Antioquia.

García, Héctor Iván. Profesor y Coordinador Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia.

Vera, Claudia. Profesional en gerencia de sistemas de información en salud, Universidad de Antioquia.

### **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**

Orozco LE, Sánchez EL, Castro PA, Contreras JO. Análisis de costo efectividad de everolimus más ciclosporina y prednisona comparado con micofenolato más ciclosporina y prednisona para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante renal en Colombia. Bogotá D.C. Universidad de Antioquia, 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

1	Introducción.....	9
2	Metodología.....	11
	2.1 Problema de decisión.....	11
	2.2 Horizonte temporal.....	12
	2.3 Perspectiva.....	12
	2.4 Tasa de descuento.....	12
	2.5 Modelo de decisión.....	13
	2.5.1 Diseño.....	13
	2.5.2 Probabilidades de transición.....	18
	2.5.3 Desenlaces y valoración.....	19
	2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	20
	2.6.1 Medicamentos.....	20
	2.6.1 Procedimientos e insumos.....	27
	2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	31
3	Resultados.....	33
	3.1 Resultados del caso base.....	33
	3.2 Análisis de sensibilidad.....	34
4	Discusión y conclusiones.....	40
	Referencias bibliográficas.....	43
	Anexos.....	46
	Anexo 1. Información de tecnologías en salud.....	46
	Anexo 2. Búsqueda de literatura económica.....	50

### Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
BPAR	Siglas en inglés de rechazo agudo probado por biopsia
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
EA	Efectos Adversos
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorios
ECC	Everolimus más Ciclosporina y Corticosteroide
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
ICN	Inhibidores de calcineurina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISS	Instituto de Seguros Sociales
LR	Libre de Rechazo
MCC	Micofenolato más Ciclosporina y Corticoesteroides
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
mTOR	mammalian target of rapamycin
POS	Plan Obligatorio de Salud
RA	Rechazo Agudo
RICE	Relación Incremental de Costo-Efectividad
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud

## Resumen

Problema de investigación	Calcular los costos y la efectividad esperados del everolimus mas ciclosporina y corticosteroide (ECC) comparado con micofenolato mas ciclosporina y corticoesteroides (MCC) para el tratamiento de pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de riñón por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de riñón por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento.
Intervención y comparadores	I: Everolimus mas Ciclosporina (dosis reducida) y Corticosteroide (ECC). C: Micofenolato mas Ciclosporina (dosis estándar) y Corticoesteroides (MCC).
Horizonte temporal	Vital
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	Se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizan análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.
Estructura del modelo	Modelo de Markov anidado en un árbol de decisiones
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Fueron usados los recursos siguientes: el Reporte de efectividad y seguridad de las alternativas a evaluar previamente publicado por el IETS, los resultados de una búsqueda de literatura económica en las base de datos del CRD, de una búsqueda manual de literatura económica y clínica, y la información obtenida producto de la consulta a expertos clínicos.
Desenlaces y valoración	Años de vida ganados
Costos incluidos	Costos directos de atención: Costos de medicamentos Costos de procedimientos
Fuentes de datos de costos	SISMED: Medicamentos Manual tarifario ISS 2001: Procedimientos

<b>Resultados del caso base</b>	Los resultados del caso base para la administración del esquema ECC como inmunosupresión de mantenimiento para pacientes receptores de trasplante es una estrategia más costosa y más efectiva, respecto al esquema MCC; no obstante, si se asume que la disposición a pagar es 3 veces el PIB per cápita por un años de vida ganado, la estrategia ECC no es costo efectiva por superar dicho umbral.
<b>Análisis de sensibilidad</b>	Este resultado se mantiene en todos los escenarios planteados excepto para los casos en los cuales la probabilidad de pérdida del injerto ante presencia de rechazo agudo en el esquema MCC toma valores superiores al 8%, cuando los costos del esquema de medicamentos ECC son inferiores a \$4.083.749, y cuando la probabilidad de presentar eventos adversos crónicos con la estrategia ECC es inferior al 25%.
<b>Conclusiones y discusión</b>	En la práctica clínica actual, everolimus se administra como componente de los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento sólo en situaciones particulares como estrategia de conversión si se presenta toxicidad renal por ciclosporina, cáncer de piel u otro tipo de cáncer que se encuentra en riesgo de aumentar su tasa de crecimiento, o ante eventos como la hiperplasia gingival entre los más comunes. El esquema más usado en la práctica asistencial actual es el que incluye micofenolato más ciclosporina y prednisona, indicado para todos los pacientes trasplantados. Los estudios clínicos desarrollados que han comparado estos dos esquemas concluyen que tienen un perfil semejante de efectividad y seguridad y el acá desarrollado clasifica el esquema con everolimus como una estrategia no costo efectiva.

## **1 Introducción**

El análisis de costo-efectividad de everolimus más ciclosporina (dosis reducida) y corticosteroide comparado con micofenolato más ciclosporina (dosis estándar) y corticosteroide, para pacientes receptores de trasplante de riñón en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

La descripción de la condición clínica de interés para las alternativas a evaluar se debe iniciar con la definición de trasplante, como la utilización terapéutica de los órganos o tejidos humanos que sustituyen un órgano, tejido enfermo, o su función, por otro sano procedente de un donante vivo o de uno fallecido. El trasplante renal está indicado en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica e irreversible, en estadio terminal. Frente a la diálisis, esta opción terapéutica se considera costo efectiva ante las altas tasas de supervivencia post trasplante y a que los pacientes perciben una calidad de vida superior a la que se obtiene con la hemodiálisis o la diálisis peritoneal (1). Por ejemplo, mientras un estudio Chile (2) en 2014, reportó una tasa de supervivencia del injerto y de los trasplantados al año, a los tres años, a los cinco años y a los 10 años de 95%, 90%, 87% y 80%, en España (3) esta supervivencia se estimó del 89,4% para el primer año, y del 76,7% a los cinco años.

En 1973 se realizó el primer trasplante renal exitoso en Colombia, en la Clínica San Vicente de Paul en Medellín y los datos disponibles sobre este tipo de trasplante revelan que desde 2001 se han efectuado 9203 intervenciones nacionales de este tipo (4); datos más recientes muestran que en contraste con el año 2013, para el año 2014 se presentó un ligero aumento en el número de trasplantes renales pues mientras que en el 2013 se realizaron 691 trasplantes, para el 2014 fueron 761 de los cuales el 84% que corresponde a 643 trasplantes fueron llevados a cabo a partir de órganos de donantes cadavéricos y el restante 16% correspondiente a 118, a partir de donantes vivos. Del total de trasplantes de riñón efectuados en el 2014, el 61.1% de los receptores fue de género masculino, con una mediana de edad de 45 años (5). Con relación al mundo, la información publicada más reciente reporta un total de 11770 trasplantes de riñón en Latinoamérica (16 países) en 2014, 19670 en la Unión Europea (28 países) y 79325 en el mundo en 2013 (112 países) (6).

Una vez se ha realizado el trasplante renal, la principal preocupación la constituye la prevención del rechazo del riñón trasplantado, que es la respuesta natural del sistema inmune del receptor. Es por ello que deben ser empleadas estrategias de inmunosupresión cuyos medicamentos que las suelen componer, traen consigo riesgos y complicaciones como infecciones, toxicidad, y

neoplasias de novo, entre las más comunes. Por lo tanto, el objetivo del equipo médico consiste en aplicar aquella estrategia que minimice tanto la presencia de rechazo del injerto como la aparición de eventos adversos dado que los receptores de un trasplante deberán recibir tratamiento inmunosupresor toda su vida. Los agentes inmunosupresores disponibles se pueden clasificar en cinco grupos o categorías: los inhibidores de calcineurina (o IC, como ciclosporina y tacrolimus), los inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (conocidos en inglés por las siglas mTOR = mammalian target of rapamycin, como sirolimus y everolimus), los agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetilo-MMF), los anticuerpos monoclonales/policlonales (globulinas antilinfocítica y antitimocítica, basiliximab, daclizumab) y los corticoesteroides.

Generalmente las estrategias de inmunoprofilaxis se basan en el uso combinado de varios inmunosupresores, y estas se pueden aplicar en tres etapas del tratamiento del paciente receptor de trasplante: la terapia de inducción o inmunosupresión primaria, la inmunosupresión de mantenimiento, y el tratamiento del rechazo. De acuerdo a guías internacionales en trasplante renal y a la práctica clínica local, es recomendable la terapia combinada basada en anticalcineurínicos + antiproliferativo + corticosteroide (7,8). Pese a esta recomendación, no existe aún claridad sobre la estrategia con menores tasas de rechazo agudo y menor prevalencia de eventos adversos. Además, los niveles de inmunosupresión deseables pueden variar de acuerdo a las características del donante y del receptor, por lo que no suelen existir rangos terapéuticos fijos.

Aunque Everolimus se encuentra por lo general, en los esquemas recomendados como alternativos o como componente de una estrategia de cambio ante eventos adversos causados por otros inmunosupresores (7, 8, 9), esta evaluación de costo efectividad compara un esquema compuesto por everolimus más ciclosporina y corticosteroide con otro esquema sin everolimus, pero compuesto por micofenolato más ciclosporina y corticosteroide para la profilaxis del rechazo agudo o como terapia de mantenimiento en pacientes receptores de trasplante de riñón, siguiendo las pautas del Manual Metodológico para la Elaboración de Evaluaciones Económicas (10) y del Manual Metodológico de Participación y Deliberación (11), ambos publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Como etapa siguiente al reporte de efectividad y seguridad previamente publicado por el IETS (1), esta evaluación se ciñó a los parámetros de la pregunta PICO allí especificada.

La estructura de este documento permite dividirlo en 4 partes, entre las cuales esta introducción es la primera; la segunda presenta la metodología seguida para desarrollar este estudio de costo efectividad mientras que la tercera, describe los resultados tanto del análisis de costo-efectividad para el caso base, como para los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos; la cuarta parte ofrece una discusión de los resultados y las conclusiones.

## 2 Metodología

### 2.1 Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta que sigue la estructura PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés outcome). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso.

#### Población objetivo

La selección fueron pacientes receptores de trasplante de riñón por primera vez, es decir que no han sido previamente trasplantados. Además, se asume pacientes mayores de edad y que han recibido un esquema de medicación de inducción. Esta población es la misma que fue analizada en el reporte de efectividad y seguridad (1). Así mismo, fue validada durante del proceso de participación y deliberación llevado a cabo con expertos temáticos (12).

En cuanto a los análisis de subgrupo, se concluye que no es necesario llevarlo a cabo. Por un lado, la evidencia no está definida para un población infantil (1). Por el otro lado, del mismo proceso de participación y deliberación (11), se concluye que el caso de relevancia en este contexto es la población adulta.

#### Intervención

Los inmunosupresores empleados para evitar el rechazo de trasplante de órganos sólidos incluyen inhibidores de la calcineurina, corticosteroides y otra clase de inmunosupresores selectivos, que inhiben la vía del m-TOR (mammalian target of rapamycin), entre ellos están everolimus y sirolimus (13, 14).

Everolimus está indicado en 1,5 mg/día (para una concentración mínima de destino de 3–8 ng/mL) (15), generalmente acompañado de ciclosporina a una dosis reducida entre 5 mg/kg/día por vía oral (16) y un corticosteroide; en este caso, se asume prednisona de 0,2 mg/kg/día oral (17). Este esquema de medicamentos, continúa dependiendo de la base de la respuesta clínica, de las concentraciones en sangre predefinida, y de la tolerancia. Este esquema de medicamentos, continúa dependiendo de la base de la respuesta clínica, de las concentraciones en sangre predefinida, y de la tolerancia. En el modelo se asumió un paciente con un peso de 70 kilogramos y un cambio de dosis a partir del segundo año, donde la cantidad administrada de ciclosporina y prednisona se definió como el 75%. Estos hipotéticos fueron sugeridos y validados por de grupo de expertos consultados (12).

Puede remitirse al Anexo 1 para información adicional.

#### Comparador

Administración de micofenolato mofetil o sódico más ciclosporina y corticosteroide (MCC) para la etapa de mantenimiento en una concentración de 2 g/día para el micofenolato mofetil (15), acompañado igualmente de ciclosporina a una dosis estándar de 7 mg/Kg/día por vía oral (16), y corticosteroide (prednisona) en 0,2 mg/kg/día (17). Al igual que la intervención, se supuso un peso de 70 kilogramos y un cambio en la cantidad administrada de ciclosporina del 75% en relación con la anteriormente presentada y se omitirá prednisona como parte del esquema a partir del segundo año.

### Desenlaces

Los desenlaces principales a evaluar serán la sobrevivencia del paciente y del injerto. Éstos fueron identificados, de acuerdo al reporte de seguridad y efectividad (1) como los desenlaces más importantes y como críticos para la toma de decisiones entre todos los considerados. También se consideran todos los costos asociados a la administración de cada alternativa.

### Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de everolimus más ciclosporina (dosis reducida) y corticosteroide comparado con micofenolato mofetil más ciclosporina (dosis estándar) y corticosteroide, para pacientes receptores de trasplante de riñón en Colombia?

## **2.2 Horizonte temporal**

Correspondiente al ciclo vital de acuerdo a la expectativa de vida de la población colombiana con trasplante de riñón.

## **2.3 Perspectiva**

La perspectiva comprendida es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (en adelante, SGSSS), siguiendo el manual del IETS (10). Este punto de vista corresponde a todos los gastos médicos directos asociados al uso de las tecnologías y los beneficios en salud.

## **2.4 Tasa de descuento**

Se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizan análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

## 2.5 Modelo de decisión

### 2.5.1 Diseño

La representación analítica utilizada para la estimación simultánea de los costos y los beneficios de las tecnologías evaluadas, así dar respuesta al problema de investigación económica, fue un modelo de Markov. Este fue construido con el objetivo de mostrar la interacción en el largo plazo entre las tecnologías evaluadas y los distintos estados de salud en el presente contexto.

La estructura del modelo analítico, surge como resultado del análisis de la evidencia a partir de los estudios incluidos en el informe de efectividad y seguridad (1), de la consulta de presencial, colectiva e individual, con expertos metodológicos y temáticos, de acuerdo con la metodología propuesta en el manual de procesos participativos del IETS (11), y de los hallazgos de una revisión de literatura económica en bases de datos bibliográficas especializadas.

Para la revisión de literatura se diseñó un protocolo de búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la universidad de York con términos MeSH y libres asociados a la población y la intervención analizada (Anexo 2). También se hizo una búsqueda libre en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed, y se revisó la bibliografía de los artículos identificados tanto en la búsqueda electrónica como en la manual (Anexo 2).

Se identificaron 44 títulos en la base de datos del CRD y 10 en búsquedas libres. De estos últimos, 9 se repetían en la primera búsqueda. Se descartaron 38 publicaciones por no tratarse de evaluaciones económicas, considerar poblaciones o intervenciones diferentes. Se evaluaron 7 artículos en texto completo y se excluyeron 3 por no incluir la intervención objetivo. Las 4 evaluaciones económicas (19-22) se incluyeron en la síntesis de la evidencia (Anexo 2).

De los estudios seleccionados tres son estudios de costo efectividad y uno de ellos, un análisis de costos y consecuencias el cual se incluyó por tener información relevante sobre la efectividad y los costos asociados al tratamiento con everolimus (19). Dos estudios fueron realizados en Alemania (20, 21) y el restante en Colombia (22). Los estudios alemanes estimaban los años de vida ganados y los años con injerto funcional entre diversos tratamientos inmunosupresores basados en sirolimus, everolimus, ciclosporina y tacrolimus, en el estudio más reciente (21) incorporan al análisis el micofenolato mofetil. En ambos casos se utiliza un modelo de Markov para simular el largo plazo mediante cuatro estadios principales, falla del injerto, rechazo agudo, efectos adversos y muerte. Ambos estudios concluyen que el sirolimus es una estrategia costo efectiva y que la transición temprana a sirolimus proporciona resultados de eficiencia comparables a largo plazo con un régimen basado en tacrolimus, el cual representa el tratamiento estándar después del trasplante de riñón. El everolimus se presenta como una estrategia dominada.

El estudio colombiano (22) evaluó la costo efectividad de la conversión temprana de tacrolimus a sirolimus o everolimus comparado con el tratamiento continuo con tacrolimus. No obstante el

everolimus no fue incluido debido a que no se encontraron Ensayos Clínicos Aleatorios (ECA) que evaluaran los efectos del cambio en la terapia inmunosupresora de tacrolimus a everolimus. El desenlace principal se centró en calcular los Años de Vida Ganados (AVG) y los años libres de pérdida del injerto. Análisis se realiza mediante un modelo de Markov con seis estados de la historia natural de la enfermedad: Libre de rechazo, rechazo agudo, pérdida del injerto, eventos adversos crónicos, eventos adversos infecciosos y muerte. Una particularidad del modelo radica en que los pacientes pueden desarrollar más de un efecto adverso al tiempo. El estudio concluye que sirolimus es una estrategia altamente costo efectiva para el sistema de salud colombiano, reportando una RICE de \$2.441.171 por AVG adicional.

En el modelo propuesto, las alternativas consideradas son el esquema ECC en comparación con el MCC. Los ensayos clínicos que sirvieron de referencia para el desarrollo de este modelo son cinco: Cibrik *et al* (23), Lorber *et al* (13), Takahashi *et al* (14), Tedesco *et al* (15) y Vitko *et al* (23). Estos estudios pueden dividirse en dos bloques según el comparador utilizado, Micofenolato mofetil (MMF) o ácido micofenólico (MPA).

Los estudios que utilizan MMF como comparador son Lorber *et al* (13), Vitko *et al* (23) y Takahashi *et al* (14). El estudio de Lorber (13) es un ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble ciego, multicéntrico y con un período de seguimiento de 3 años. La población de estudio fueron 583 pacientes con trasplante renal de novo entre 16 y 65 años, en los cuales se evaluó la seguridad y efectividad, en términos de pérdida del injerto, rechazo agudo y muerte, del everolimus a dosis de 1,5 mg/día y 3 mg/día comparado con MMF a dosis de 2 g/día, los tres esquemas fueron combinados con altas dosis de ciclosporina y corticoesteroide.

Así mismo Vitko (23) realiza un ECA muy similar al de Lorber (13) con diferencias en la edad de la población, 18 a 68 años, y en las dosis de ciclosporina, pues en lugar de utilizar dosis altas utiliza dosis estándar y dosis reducidas en el comparador y la intervención, respectivamente. Ambos estudios evalúan los desenlaces a 12 y 36 meses. Takahashi (14) por su parte, realiza un ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico y con un seguimiento de 12 meses a 122 pacientes japoneses entre 18 y 65 años con trasplante renal de novo, con el fin de comparar la seguridad y efectividad del everolimus a dosis de 1,5 mg/día más dosis bajas de ciclosporina, con MMF más ciclosporina a dosis estándar. Como desenlaces se establecieron pérdida del injerto, función renal, rechazo agudo y muerte.

De otro lado, los estudios de Tedesco (15) y Cibrik (24) tienen como base de comparación ácido micofenólico (MFA). Tedesco *et al* (15) realizan un ECA fase IIIb, multicéntrico, abierto y con un periodo de seguimiento de 24 meses para comparar la efectividad del everolimus más dosis reducidas de ciclosporina con ácido micofenólico más dosis estándar de ciclosporina. Se aleatorizaron 833 pacientes con trasplante renal de *novo* en tres grupos: everolimus 1,5 mg/día, everolimus 3 mg/día y MPA 1,44 g/día, para evaluar desenlaces como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo, infección por CMV y efectos adversos. El estudio de Cibrik *et al* (24) cuenta con el mismo diseño, y mide los mismos desenlaces utilizados por Tedesco (15).

En general los estudios mostraron una efectividad similar de everolimus 1,5 mg/día con dosis reducidas de ciclosporina frente a micofenolato con dosis estándar de ciclosporina. Una descripción más detallada de los resultados, puede encontrarse en el reporte de efectividad y seguridad (1).

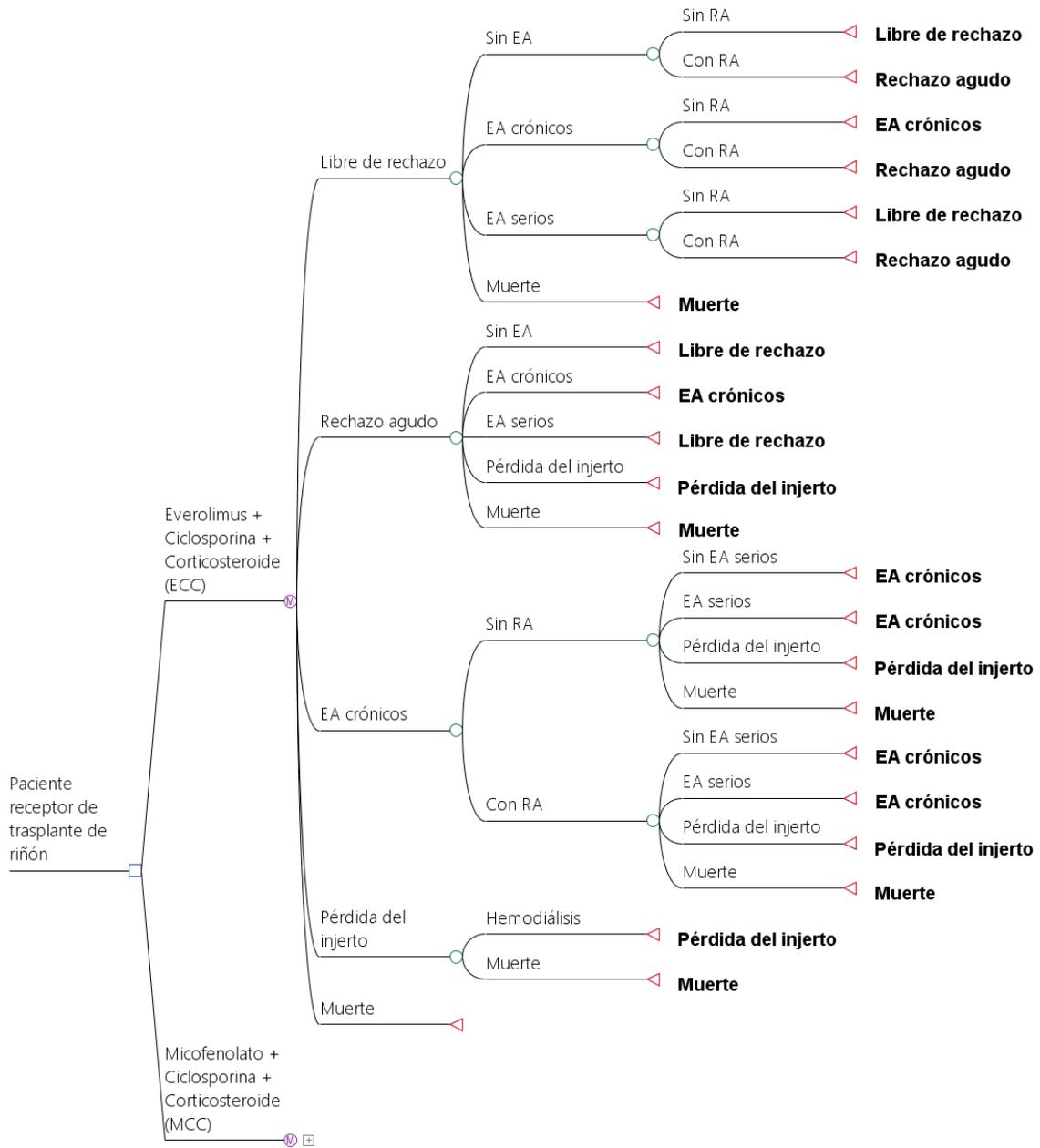
La estructura de los modelos analíticos propuestos obedece a la pregunta de investigación planteada y a la información identificada, disponible y sintetizada para alimentar dichos modelos. La importancia de incorporar un análisis de largo plazo reside en la identificación de la sobrevida del paciente como el desenlace para la toma de decisiones más importante entre los contemplados, también, se ha identificado que las tasas de supervivencia de los pacientes receptores de trasplante de riñón son muy altas y que estos pacientes gozan de una calidad de vida muy superior a la que se obtiene con otros tratamientos para la insuficiencia renal crónica terminal, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, además de ser el trasplante menos costoso a largo plazo que los mencionados tratamientos (1). Por el lado de los costos, y dado que la perspectiva adoptada es la del SGSSS, es primordial incluir un análisis que considere los recursos que involucra asegurar ambos tipos de tratamiento por todo el horizonte vital del paciente, así como la atención de los eventos adversos que estos puedan generar y los demás efectos que no se consideran a corto plazo.

El modelo fue refinado en cuanto a su estructura y supuestos mediante varias consultas presenciales, colectivas e individuales, con expertos metodológicos y temáticos, y profesionales de la salud, de acuerdo con la metodología propuesta en el manual de procesos participativos del IETS (11).

Del análisis de los estudios primarios (13, 14, 15, 23, 24), se evidencia que el objetivo principal de estos es evaluar el efecto del medicamento sobre el rechazo del órgano, específicamente el rechazo agudo confirmado por biopsia (BPAR por sus siglas en inglés). Igualmente, los estudios resaltan la presencia de diversos eventos adversos y en diferentes frecuencias entre los distintos esquemas de comparación. Por tal motivo, el modelo pretende reflejar tanto el impacto en el desenlace principal en términos de efectividad, rechazo agudo, y en seguridad, efectos adversos (EA) a causa del medicamento.

El modelo de Markov planteado con ciclos anuales y con un horizonte de largo plazo se muestra en la Figura 1. Esta representación se hace con el fin de considerar el impacto de los distintos desenlaces en salud en el largo plazo así como el costo de continuar con el tratamiento a largo de la vida del paciente. Como principales estadios del modelo, se considera Libre de Rechazo (LR), el Rechazo Agudo (RA), los EA crónicos, la pérdida del injerto y la muerte. Se asumen los mismos estadios para ambas alternativas.

Figura 1. Modelo de Markov



En el primero, el paciente permanece en LR tras ser trasplantado e inicia el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento a lo largo de su horizonte vital. En este estadio, el paciente puede presentar EA serios, EA crónicos, no presentar EA o morir. En cualquiera de los casos anteriores, a excepción de la muerte, puede ocurrir que el paciente presente un RA o no. De acuerdo a cada curso de acción, en el siguiente ciclo el paciente puede continuar en LR, o ser conducido a EA crónicos o RA.

En el segundo estadio, los pacientes que experimentan un RA, además de tener la posibilidad de presentar un EA ya sea serio o crónico, y la oportunidad de no presentar EA o morir, también pueden sufrir una pérdida del injerto asociada directamente al rechazo.

Los estudios clínicos tomados como base, reportaron todos los eventos adversos que presentaron los pacientes tratados sin establecer diferencias entre aquellos eventos asociados de forma específica a la terapia inmunosupresora y los que no. Por lo tanto, para la inclusión de los EA en el modelo, se efectuó una búsqueda en guías de práctica clínica (1, 7-9) así como información reportada con el fabricante; el listado de EA resultante se validó en una reunión de consulta a expertos (10), preguntando de forma específica, a qué esquema podría atribuírsele determinado evento adverso. Pese a que el listado de EA es numeroso, muchos de estos eventos pueden permanecer sin tratamiento específico, por lo que estos EA no fueron incluidos (algunos ejemplos son las alteraciones cutáneas, hiperplasia gingival, entre otras).

Para el listado de EA clasificados por los expertos y con base en la literatura como relacionados, el grupo desarrollador de la evaluación creó dos categorías de EA: aquellos que una vez se presentan, persisten para toda la vida del paciente y los que son susceptibles de ser tratados exitosamente. Los primeros se rotularon como crónicos mientras que los segundos como serios. Luego, para ambas categorías de EA fue calculada la frecuencia promedio y se incorporó, teniendo en cuenta los valores mínimos, máximos y la desviación estándar de las prevalencias, una distribución de probabilidad beta. Los EA finalmente incorporados en el modelo se presentan en las Tablas 5 y 6.

En el cuarto estadio, se asume que los pacientes que pierden el injerto no transitan directamente hacia la muerte, debido a que en este caso se cuenta con la diálisis como medida de contingencia mientras se da lugar a un segundo trasplante.

El último estadio, es la muerte, el estado absorbente. En este análisis se utilizan dos tipos de mortalidad, la primera arraigada al trasplante renal, y la otra generada por el rechazo agudo.

Las probabilidades de transición varían del primer al tercer año, dado que se extraen los resultados de cinco artículos (13- 15, 23, 24) tres de ellos con seguimiento a doce meses y los otros dos con seguimiento a 36 meses. Para los años restantes se supondrá que las probabilidades del tercer año permanecen constantes.

## 2.5.2 Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición, se calcularon a partir del análisis de los estudios primarios del informe de efectividad y seguridad de la tecnología a evaluar (1). Para el caso base se usaron los datos reportados en Vitko (2005) y Lorber (2005) a 12 y 36 meses; Takahashi (2013), Tedesco (2010) y Cibrik (2013) solo reportan desenlaces a 12 meses. La intervención y el comparador de todos los estudios incluidos fueron everolimus y micofenolato, respectivamente. Las distribuciones de probabilidad y los parámetros del modelo se muestran en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1.** Distribuciones de probabilidad sobre los estados de salud empleados en el modelo

Alternativa	Variable	Distribución	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				n o Alpha	N o Beta	
<b>Probabilidades en el primer año</b>						
ECC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	18,46%	185	1002	(13, 14, 15, 23, 24)
	Efectos adversos serios	Beta	11,89%	1,21	8,97	(14, 15)
	Efectos adversos crónicos	Beta	21,34%	1,85	6,82	(14, 15)
	Muerte	Beta	3,19%	32	1002	(13, 14, 15, 23, 24)
MCC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	19,76%	199	1007	(13, 14, 15, 23, 24)
	Efectos adversos serios	Beta	13,18%	1,16	7,64	(14, 15)
	Efectos adversos crónicos	Beta	17,20%	0,81	3,90	(14, 15)
	Muerte	Beta	2,28%	23	1007	(13, 14, 15, 23, 24)
<b>Probabilidades a partir del año 2</b>						
ECC	Efectos adversos serios	Beta	22,68%	1,44	4,91	(14, 15)
	Efectos adversos crónicos	Beta	15,56%	1,31	7,11	(14, 15)
MCC	Efectos adversos serios	Beta	22,24%	1,35	4,72	(14, 15)
	Efectos adversos crónicos	Beta	12,75%	1,39	9,51	(14, 15)

Tabla 2. Parámetros del modelo

Alternativa	Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
			Mín	Máx	
<b>Probabilidades de muerte</b>					
	Mortalidad pacientes trasplantados	1,60%	1,44%	1,30%	(26)
	Mortalidad pacientes en hemodiálisis	14,20%	12,78%	11,50%	(26)
<b>Probabilidades a partir del año 2</b>					
ECC	Rechazo agudo probado por biopsia	9,07%	8,16%	7,34%	(14, 15)
	Pérdida del injerto por rechazo agudo	2,86%	2,57%	2,32%	(14, 15)
	Pérdida del injerto por efecto adverso serio	2,73%	2,46%	2,21%	(18)
	Muerte por efecto adverso serio	2,38%	2,14%	1,93%	(14, 15)
MCC	Rechazo agudo probado por biopsia	9,77%	8,79%	7,91%	(14, 15)
	Pérdida del injerto por rechazo agudo	2,30%	2,07%	1,86%	(14, 15)
	Pérdida del injerto por efecto adverso serio	4,58%	4,12%	3,71%	(18)
	Muerte por efecto adverso serio	2,26%	2,04%	1,83%	(13, 18)

### 2.5.3 Desenlaces y valoración

La recomendación metodológica del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS es seleccionar como desenlaces los AVAC, usando como referencia el sistema EQ-5D-3L para describir los estados de salud, empleando para su valoración las ponderaciones de utilidad calculadas para la población de latinos en EE.UU. en 2008. Sin embargo, no se encontraron estudios nacionales o internacionales que estimaran la calidad de vida asociada a las terapias de inmunosupresión de mantenimiento acá consideradas o asociada a cualquier otra.

Por lo anterior, el desenlace considerado para este reporte es la sobre vida del paciente, que de acuerdo al reporte de efectividad y seguridad (1) constituye el desenlace más importante para esta población de pacientes. La clasificación de este desenlace como el más relevante, fue el resultado del proceso de participación y deliberación que acompañó el desarrollo de dicho informe y en el cual se solicitó la valoración por parte de los expertos temáticos, pacientes y cuidadores de un conjunto de variables de resultado aplicando la escala Lickert de acuerdo a la metodología propuesta por GRADE Working Group (25). De acuerdo a este procedimiento, fueron catalogados como desenlaces críticos para la toma de decisiones y en orden de importancia, la sobrevida del paciente, el rechazo del injerto y la sobrevida del injerto; por su parte, entre los desenlaces clasificados como importantes pero no críticos para la toma de decisiones, en este proceso se encuentra la calidad de vida, junto a los eventos adversos, la

adherencia al tratamiento, la infección por citomegalovirus, la función renal al año y la malignidad de novo.

Este desenlace de sobre vida del paciente asociado a cada uno de los esquemas evaluados se tomó de forma directa de los estudios clínicos que evaluaban desenlaces a 12, 24 y 36 meses. La sobrevida a partir del año 3 en adelante se asume igual a la sobrevida del tercer año.

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

Para determinar los costos por paciente de las alternativas consideradas se realizó el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Este proceso, se discutió, socializó y validó con expertos clínicos en la patología.

Identificación de recursos se realizó con base en guías de práctica clínica y la consulta con expertos. Como resultado se obtuvieron los siguientes recursos: procedimientos, medicamentos e insumos necesarios para la atención del paciente al momento de iniciar la terapia de inmunosupresión posterior al trasplante. Los costos considerados en el largo plazo incluyen los costos de los medicamentos, los procedimientos y las consultas necesarias a lo largo del ciclo vital del paciente.

La medición de los recursos fue refinada con actores clave, bajo el supuesto de que las personas con trasplante renal acceden a una atención oportuna y correcta, por lo que la cantidad de recursos no presenta variabilidad.

### **2.6.1 Medicamentos**

Inicialmente se realizó una búsqueda de los precios de los medicamentos en el SISMED, entre los meses de enero a diciembre de 2014 estableciendo los siguientes filtros: tipo de precio (venta), tipo de entidad (laboratorio) y canal (institucional). Seguidamente, para el cálculo del precio, se estableció como el promedio ponderado por las unidades vendidas, de los precios promedio, mínimo y máximo reportados en el SISMED, respectivamente. El cálculo de la participación en el mercado tanto de las distintas presentaciones de los medicamentos, como de los diferentes medicamentos dentro del mercado de interés, se hizo de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el período reportado. Todas las unidades monetarias fueron expresadas en precios de 2015.

Tabla 3. Costos unitarios de medicamentos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
<b>Everolimus</b>																
CERTICAN 1 MG TABLETAS	CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	19946771-2	31,09%	1,5	548	60	\$ 68	\$ 7.418	\$ 9.132	\$ 19.414	\$ 102	\$ 11.127	\$ 29.121	\$ 37.351	\$ 4.061.326	\$ 10.629.050
CERTICAN 0 5MG TABLETAS	CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	19946772-2	13,61%	1,5	548	30	\$ 3.997	\$ 3.997	\$ 3.997	\$ 19.414	\$ 5.995	\$ 5.995	\$ 29.121	\$ 2.188.182	\$ 2.188.182	\$ 10.629.050
CERTICAN 0 75 MG TABLETAS	CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	19946766-2	55,31%	1,5	548	45	\$ 109	\$ 15.483	\$ 16.245	\$ 19.414	\$ 163	\$ 23.225	\$ 29.121	\$ 59.437	\$ 8.477.008	\$ 10.629.050
<b>Ciclosporina (dosis reducida)</b>																
SANDIMMUN NEORAL MICROEMULSION	CAJA POR UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III POR 50 ML TAPON DE CAUCHO AGRAFE DE ALUMINIO TIPO TEAR OFF Y EQUIPO DE ADMINISTRAC	22899-1	3,18%	350	127750	10000	\$ 1,4	\$ 1,5	\$ 1,7	N.A.	\$ 489	\$ 529	\$ 589	\$ 178.663	\$ 192.907	\$ 214.828
SANDIMMUN CONCENTRADO PARA PERFUSION 50 MG/ML	CAJA POR 10 AMPOLLAS DE VIDRIO TIPO I POR 1ML	24092-1	0,28%	350	127750	50	\$ 6,9	\$ 6,9	\$ 6,9	N.A.	\$ 2.430	\$ 2.430	\$ 2.430	\$ 887.003	\$ 887.003	\$ 887.003

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA MICROEMULSION CON 100 MG	ESTUCHE DE CARTON X 50 CAPSULAS BLISTER DE ALUMINIO DOBLE FORMADO POR UNA RECUBIERTA DE ALUMINIO POLIAMIDA/PVC/ALU	33037-1	18,37%	350	127750	5000	\$ 0,3	\$ 8,4	\$ 8,9	N.A.	\$ 95	\$ 2.934	\$ 3.108	\$ 34.730	\$ 1.070.879	\$ 1.134.590
SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION X 50 MG	CAJA POR 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER DE ALUMINIO DOBLE DE PA/PVC/ALU ALUMINIO	51612-1	41,33%	350	127750	2500	\$ 0,7	\$ 18,1	\$ 20,0	N.A.	\$ 229	\$ 6.342	\$ 6.996	\$ 83.635	\$ 2.314.974	\$ 2.553.410
SANDIMMUN NEORAL CAPSULAS BLANDA CON MICROEMULSION 25 MG	CAJA X 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO X 10 C PSULAS BLANDAS BLISTER	33038-1	20,15%	350	127750	1250	\$ 0,2	\$ 9,6	\$ 9,7	N.A.	\$ 86	\$ 3.352	\$ 3.410	\$ 31.319	\$ 1.223.441	\$ 1.244.713
BIOSPORIN CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION 100 MG	CAJA POR 50 CASPSULAS EN BLISTER DE ALUMINIO POR 5 CASPULAS CADA UNO	20010244-1	5,74%	350	127750	5000	\$ 1,8	\$ 2,2	\$ 3,0	N.A.	\$ 614	\$ 756	\$ 1.039	\$ 223.968	\$ 275.853	\$ 379.243
BIOSPORIN CAPSULAS POR 50 MG	CAJA BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO POR 50 CAPSULAS	19943209-2	7,86%	350	127750	2500	\$ 2,0	\$ 3,5	\$ 4,1	N.A.	\$ 712	\$ 1.238	\$ 1.423	\$ 259.753	\$ 451.840	\$ 519.505

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
BIOSPORIN CAPSULAS 25 MG	CAJA CON BLISTER ALU/OPA/ALU/PVC POR 50 CAPSULAS	19943316-2	3,10%	350	127750	1250	\$ 1,1	\$ 1,5	\$ 1,6	N.A.	\$ 394	\$ 509	\$ 561	\$ 143.825	\$ 185.609	\$ 204.615
<b>Ciclosporina (dosis estándar)</b>																
SANDIMMUN NEORAL MICROEMULSION	CAJA POR UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III POR 50 ML TAPON DE CAUCHO AGRAFE DE ALUMINIO TIPO TEAR OFF Y EQUIPO DE ADMINISTRAC	22899-1	3,18%	490	178850	10000	\$ 1,4	\$ 1,5	\$ 1,7	N.A.	\$ 685	\$ 740	\$ 824	\$ 250.129	\$ 270.069	\$ 300.759
SANDIMMUN CONCENTRADO PARA PERFUSION 50 MG/ML	CAJA POR 10 AMPOLLAS DE VIDRIO TIPO I POR 1ML	24092-1	0,28%	490	178850	50	\$ 6,9	\$ 6,9	\$ 6,9	N.A.	\$ 3.402	\$ 3.402	\$ 3.402	\$ 1.241.804	\$ 1.241.804	\$ 1.241.804
SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA MICROEMULSION CON 100 MG	ESTUCHE DE CARTON X 50 CAPSULAS BLISTER DE ALUMINIO DOBLE FORMADO POR UNA RECUBIERTA DE ALUMINIO POLIAMIDA/PVC/ALU	33037-1	18,37%	490	178850	5000	\$ 0,3	\$ 8,4	\$ 8,9	N.A.	\$ 133	\$ 4.107	\$ 4.352	\$ 48.622	\$ 1.499.231	\$ 1.588.426
SANDIMMUN NEORAL CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION X 50 MG	CAJA POR 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER DE ALUMINIO DOBLE DE PA/PVC/ALU ALUMINIO	51612-1	41,33%	490	178850	2500	\$ 0,7	\$ 18,1	\$ 20,0	N.A.	\$ 321	\$ 8.879	\$ 9.794	\$ 117.089	\$ 3.240.964	\$ 3.574.774

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
SANDIMMUN NEORAL CAPSULAS BLANDA CON MICROEMULSION 25 MG	CAJA X 50 C PSULAS BLANDAS EN BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO X 10 C PSULAS BLANDAS BLISTER	33038-1	20,15%	490	178850	1250	\$ 0,2	\$ 9,6	\$ 9,7	N.A.	\$ 120	\$ 4.693	\$ 4.774	\$ 43.846	\$ 1.712.818	\$ 1.742.599
BIOSPORIN CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION 100 MG	CAJA POR 50 CASPULAS EN BLISTER DE ALUMINIO POR 5 CASPULAS CADA UNO	20010244-1	5,74%	490	178850	5000	\$ 1,8	\$ 2,2	\$ 3,0	N.A.	\$ 859	\$ 1.058	\$ 1.455	\$ 313.555	\$ 386.194	\$ 530.940
BIOSPORIN CAPSULAS POR 50 MG	CAJA BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO POR 50 CAPSULAS	19943209-2	7,86%	490	178850	2500	\$ 2,0	\$ 3,5	\$ 4,1	N.A.	\$ 996	\$ 1.733	\$ 1.993	\$ 363.654	\$ 632.576	\$ 727.307
BIOSPORIN CAPSULAS 25 MG	CAJA CON BLISTER ALU/OPA/ALU/PVC POR 50 CAPSULAS	19943316-2	3,10%	490	178850	1250	\$ 1,1	\$ 1,5	\$ 1,6	N.A.	\$ 552	\$ 712	\$ 785	\$ 201.355	\$ 259.853	\$ 286.460
<b>Prednisona</b>																
PREDNISONA MK 50 MG TABLETAS	CAJAS POR 100 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO DE 10 TABLETAS CADA UNO	19906237-3	100%	14	5110	5000	\$ 0,1	\$ 6,0	\$ 11,8	N.A.	\$ 1	\$ 84	\$ 165	\$ 489	\$ 30.794	\$ 60.094
<b>Micofenolato</b>																
CELLCEPT ROCHE CAPSULAS 250 MG	CAJA POR 100 CAPSULAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	204751-2	0,04%	1700	620500	25000	\$ 0,00004	\$ 0,00017	\$ 0,00330	N.A.	\$ 0	\$ 0	\$ 6	\$ 25	\$ 103	\$ 2.048

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 MG	CAJA POR 50 TABLETAS LACADAS EN BLISTER PVC OPACO/ALUMINIO	216049-3	0,60%	1700	620500	25000	\$ 0,00084	\$ 0,00581	\$ 0,05424	N.A.	\$ 1	\$ 10	\$ 92	\$ 523	\$ 3.605	\$ 33.656
MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA CARTULINA POR 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTER ALU/ALU	20037898-3	0,72%	1700	620500	25000	\$ 0,00230	\$ 0,04998	\$ 0,07199	N.A.	\$ 4	\$ 85	\$ 122	\$ 1.429	\$ 31.013	\$ 44.668
MICOFLAVIN 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	CAJA CARTULINA POR 50 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO PVC	19996121-3	1,57%	1700	620500	25000	\$ 0,05333	\$ 0,08187	\$ 0,15686	N.A.	\$ 91	\$ 139	\$ 267	\$ 33.092	\$ 50.800	\$ 97.330
MYCOCELL 500 TABLETAS	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	19948669-1	8,72%	1700	620500	5000	\$ 0,30529	\$ 0,34559	\$ 0,59488	N.A.	\$ 519	\$ 588	\$ 1.011	\$ 189.432	\$ 214.439	\$ 369.123
MYCOKEM	CAJA POR 10 TABLETAS	20023910-1	48,56%	1700	620500	5000	\$ 0,07819	\$ 0,07819	\$ 0,07819	N.A.	\$ 133	\$ 133	\$ 133	\$ 48.516	\$ 48.516	\$ 48.516
MYCOKEM 250MG CAPSULAS	CAJA POR 10 CAPSULAS BLISTER DE PVDC/ PVC ALUMINIO	20043060-1	30,93%	1700	620500	2500	\$ 0,07868	\$ 0,07868	\$ 0,07868	N.A.	\$ 134	\$ 134	\$ 134	\$ 48.821	\$ 48.821	\$ 48.821
MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG	CAJA POR 120 COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALUMINIO/PVC	19934077-1	0,51%	1700	620500	21600	\$ 0,04689	\$ 0,04689	\$ 0,04689	N.A.	\$ 80	\$ 80	\$ 80	\$ 29.092	\$ 29.092	\$ 29.092

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG	CAJA X 120 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER PA/AL/PVC REVESTIDO CON UNA LAMINA DE ALUMINIO CON LACA PARA TERMOSELLADO	19934076- 1	8,35%	1700	620500	43200	\$ 0,00644	\$ 0,69231	\$ 0,76517	N.A.	\$ 11	\$ 1.177	\$ 1.301	\$ 3.996	\$ 429.577	\$ 474.789

N.A.: No Aplica

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. Cálculos de los autores

Los precios regulados del everolimus y la ciclosporina fueron consultados en la Circular 03 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos del Ministerio de Salud y Protección Social publicado en febrero de 2015. Aunque esta Circular aún no ha sido expedida, se utilizó en el análisis debido a que allí se encuentran consignados los precios más probables de estos medicamentos en 2016, y con el fin de que el presente informe no se desactualice en el próximo año.

En la tabla 3 se muestran los precios mínimos, promedios y máximos ponderados, el precio regulado para cada medicamento, las dosis, presentación y demás datos concernientes a los medicamentos usados en los esquemas a evaluar. Esta información es insumo para el cálculo de los costos del año 1, y a partir del año 2 se asume un reducción del 25% en la dosis establecida para la ciclosporina y prednisona

### **2.6.1 Procedimientos e insumos**

Los procedimientos clínicos se valoraron teniendo en cuenta el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) de 2001, que es una fuente representativa de los costos para el país, de acuerdo a la consulta realizada por la alianza CINETS a varias instituciones del país y a la indicaciones de la guía metodológica del IETS. El ajuste usado para los costos fue de 25%, 30% y 48% para el costo mínimo, promedio y máximo, respectivamente.

El manual del ISS presenta en términos monetarios algunos de los procedimientos más comunes y menos discrecionales por parte del especialista clínico, tales como la internación en el hospital o exámenes de laboratorio. Los procedimientos más complejos, el manual los presenta en UVR, así el costo total de cada procedimiento está determinado de acuerdo al número de UVR, cuya transformación a valores monetarios depende de los recursos asociados y la conversión sugerida en cada caso por el manual. Se tuvieron en cuenta los procedimientos asociados al manejo estándar de los pacientes trasplantados, el rechazo agudo, la pérdida del injerto, los efectos adversos severos y los efectos adversos crónicos. En general, para cada procedimiento, se tuvieron en cuenta los costos asociados a los servicios de los profesionales que intervienen (anestesiólogo, cirujano y ayudante quirúrgico) (artículo 59 del ISS 2001), los costos por el uso de la sala de cirugía (artículo 77) y los materiales de sutura o curación (artículo 85). Todos los costos de los procedimientos se presentan en la tabla 4.

Se asume que en el primer año de tratamiento a los pacientes se les realizan dos ultrasonografías renales y tienen en promedio 25 citas con especialista, esto en caso de no presentar rechazo agudo. A partir del segundo año solo será necesaria una ultrasonografía y una visita mensual al especialista, esta práctica se asume durante los años subsecuentes. En caso de que el paciente presente rechazo en el primer año, se le realiza un ultrasonografía adicional y dos biopsias renales al año, a partir del segundo año solo se le práctica una biopsia anual. La diálisis tiene lugar en aquellos pacientes que presentan pérdida del injerto por cualquier motivo, en el caso de la

hemodiálisis se asumen 3 sesiones por semana, lo que se traduce en 156 hemodiálisis al año. Por recomendación del panel de expertos se incluye la diálisis peritoneal, dado que en la práctica clínica habitual este procedimiento es realizado en aproximadamente el 30% de los pacientes sometidos a diálisis.

**Tabla 4.** Costos unitarios de procedimientos

Procedimientos						
Intervención o procedimiento	CUPS (si aplica)	Cantidad total	% de uso	Valor mínimo (ISS+25%)	Valor promedio (ISS+30%)	Valor promedio (ISS+48%)
Ultrasonografía de riñones	881331	1	100%	\$32.213	\$33.501	\$38.140
Interconsulta por medicina especializada	890402	1	100%	\$20.875	\$21.710	\$24.716
Biopsia renal		1	18,5	\$295.969	\$307.808	\$350.427
Inserción de catéter permanente para hemodiálisis	C40819	1	2%	\$340.825	\$354.458	\$403.537
Hemodiálisis, sesión	C40111	1	2%	\$292.325	\$304.018	\$346.113
Colocación del catéter para diálisis peritoneal	C40818	1	0,85%	\$445.906	\$463.743	\$527.953
Diálisis peritoneal (atención mensual)	C40109	1	0,85%	\$3.686.800	\$3.834.272	\$4.365.171

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. Cálculos de los autores

El refinamiento de los costos fue llevado a cabo con la ayuda de expertos temáticos, con los cuales se validaron las dosis de los medicamentos, las frecuencias de uso de los procedimientos y los tratamientos clínicos y farmacológicos de los eventos adversos. Para tal fin se utilizaron los diferentes métodos consignados en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación.

Tabla 5. Eventos adversos serios y crónicos, prevalencias y costos asociados a los 12 meses

Evento Adverso	Costo del tratamiento		Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos				Tratamiento
					ECC		MCC		
	MIN	MAX	ECC	MCC	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
<b>EA serios</b>									
Nefrotoxicidad aguda	\$3.507.900	\$4.153.354	21,31%	28,57%	\$747.585	\$885.141	\$1.002.257	\$1.186.672	En promedio 12 sesiones de diálisis en 4 semanas.
Dislipidemia	\$60.850	\$161.581	20,80%	15,75%	\$12.659	\$33.614	\$9.584	\$25.450	Pravastatina 20 mg/día por año, mientras persiste.
CMV	\$55.800	\$9.936.000	4,92%	34,43%	\$2.744	\$488.656	\$19.210	\$3.420.590	Valganciclovir 900 mg/día durante 3 meses.
Trombositopenia	\$69.300	\$82.051	3,63%	1,91%	\$2.514	\$2.976	\$1.322	\$1.565	Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de torax y serología.
Leucopenia	\$69.300	\$82.051	3,63%	5,39%	\$2.514	\$2.976	\$3.733	\$4.420	Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de torax y serología.
Edema de miembros inferiores	\$14.929	\$154.089	32,79%	13,11%	\$4.895	\$50.521	\$1.958	\$20.208	Furosemida 40mg/día por año, mientras persiste.
Temblor	\$250.500	\$296.592	6,56%	1,64%	\$16.426	\$19.449	\$4.107	\$4.862	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Hiperplasia gingival	\$250.500	\$296.592	0,00%	3,28%	\$0	\$0	\$8.213	\$9.724	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Proteinuria	\$250.500	\$296.592	13,11%	8,20%	\$32.852	\$38.897	\$20.533	\$24.311	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Diarrea	\$250.500	\$296.592	18,03%	24,59%	\$45.172	\$53.484	\$61.598	\$72.932	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Dolor abdominal	\$250.500	\$296.592	6,26%	7,72%	\$15.669	\$18.552	\$19.349	\$22.909	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
TOTAL EA Serio					\$883.029	\$1.594.265	\$1.151.863	\$4.793.645	
<b>EA crónicos</b>									
Hipertensión	\$1.353	\$35.915	31,15%	29,51%	\$421	\$11.187	\$399	\$10.598	Enalapril 20 mg/día por año.
Diabetes mellitus	\$3.402.272	\$7.743.561	11,48%	4,92%	\$390.425	\$888.605	\$167.325	\$380.831	Insulina LD 20 UI/día por año.
TOTAL EA Crónico					\$390.846	\$899.792	\$167.724	\$391.429	

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

**Tabla 6.** Eventos adversos serios, prevalencias y costos asociados a los 36 meses

Evento Adverso	Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos			
	ECC	MCC	ECC		MCC	
			Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
EA serios						
Nefrotoxicidad aguda	51,28%	63,56%	\$1.798.746	\$2.129.715	\$2.229.516	\$2.639.747
Dislipidemia	50,33%	40,20%	\$30.623	\$81.317	\$24.462	\$64.955
CMV	5,67%	20,41%	\$3.164	\$563.381	\$11.388	\$2.027.755
Trombositopenia	10,31%	5,61%	\$7.144	\$8.459	\$3.889	\$4.605
Leucopenia	10,31%	15,31%	\$7.144	\$8.459	\$10.607	\$12.559
Edema de miembros inferiores	19,59%	17,35%	\$2.924	\$30.182	\$2.590	\$26.730
Temblor	22,28%	20,41%	\$55.811	\$66.080	\$51.122	\$60.529
Hiperplasia gingival	2,59%	1,53%	\$6.490	\$7.684	\$3.834	\$4.540
Proteinuria	34,41%	22,63%	\$86.197	\$102.057	\$56.688	\$67.119
Diarrea	24,74%	16,33%	\$61.979	\$73.384	\$40.898	\$48.423
Dolor abdominal	17,62%	21,43%	\$44.130	\$52.249	\$53.679	\$63.555
TOTAL EA Serio			\$2.104.353	\$3.122.968	\$2.488.673	\$5.020.517

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

En la tabla 7 se presentan los costos anuales de cada estadio del modelo de decisión adoptado. Se tomaron los costos asociados a cada esquema inmunosupresor, los efectos adversos serios, y los eventos adversos crónicos asociados a cada esquema. Adicionalmente, se costearon los estadios propios del trasplante como libre de rechazo, rechazo agudo, pérdida del injerto que conduce a diálisis, ya sea peritoneal o hemodiálisis.

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

Alternativa	Estado de salud	Distribución utilizada	Costo total esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				Mín	Máx	
Costos primer año						
ECC	Esquema con everolimus	Uniforme	\$10.977.702	\$4.128.354	\$17.827.050	(26)
	Efectos adversos serios	Uniforme	\$1.238.647	\$883.029	\$1.594.265	(26,27)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	\$645.319	\$390.846	\$899.792	(26,27)
MCC	Esquema con micofenolato	Uniforme	\$7.068.338	\$2.935.470	\$11.201.206	(27)

Alternativa	Estado de salud	Distribución utilizada	Costo total esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				Mín	Máx	
	Efectos adversos serios	Uniforme	\$2.972.754	\$1.151.863	\$4.793.645	(26,27)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	\$279.576	\$167.724	\$391.429	(26,27)
Común	Libre de rechazo	Uniforme	\$640.240	\$586.300	\$694.179	(27)
	Rechazo agudo	Uniforme	\$954.572	\$874.150	\$1.034.994	(27)
	Pérdida del injerto (hemodiálisis)	Uniforme	\$50.170.329	\$45.943.525	\$54.397.134	(27)
	Pérdida del injerto (diálisis peritoneal)	Uniforme	\$48.798.757	\$44.687.506	\$52.910.007	(27)
<b>Costos a partir del segundo año</b>						
ECC	Esquema con everolimus	Uniforme	\$9.847.529	\$3.667.508	\$16.027.550	(26)
	Efectos adversos serios	Uniforme	\$2.613.660	\$2.104.353	\$3.122.968	(26,27)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	\$377.981	\$228.317	\$527.645	(26,27)
MCC	Esquema con micofenolato	Uniforme	\$5.511.228	\$2.300.774	\$8.721.681	(27)
	Efectos adversos serios	Uniforme	\$3.754.595	\$2.488.673	\$5.020.517	(26,27)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	\$316.473	\$191.213	\$441.734	(26,27)
Común	Libre de rechazo	Uniforme	\$308.722	\$282.713	\$334.732	(27)
	Rechazo agudo	Uniforme	\$331.518	\$303.588	\$359.448	(27)
	Pérdida del injerto (hemodiálisis)	Uniforme	\$50.170.329	\$45.943.525	\$54.397.134	(27)
	Pérdida del injerto (diálisis peritoneal)	Uniforme	\$48.798.757	\$44.687.506	\$52.910.007	(27)

Fuente: Elaboración de los autores con base en el SISMED e ISS 2001

## 2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos

costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

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

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

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

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  $RICE < \lambda$  (28).

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 (10).

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 (10, 28).

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 (29).

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. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros fueron presentadas en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA).

### 3 Resultados

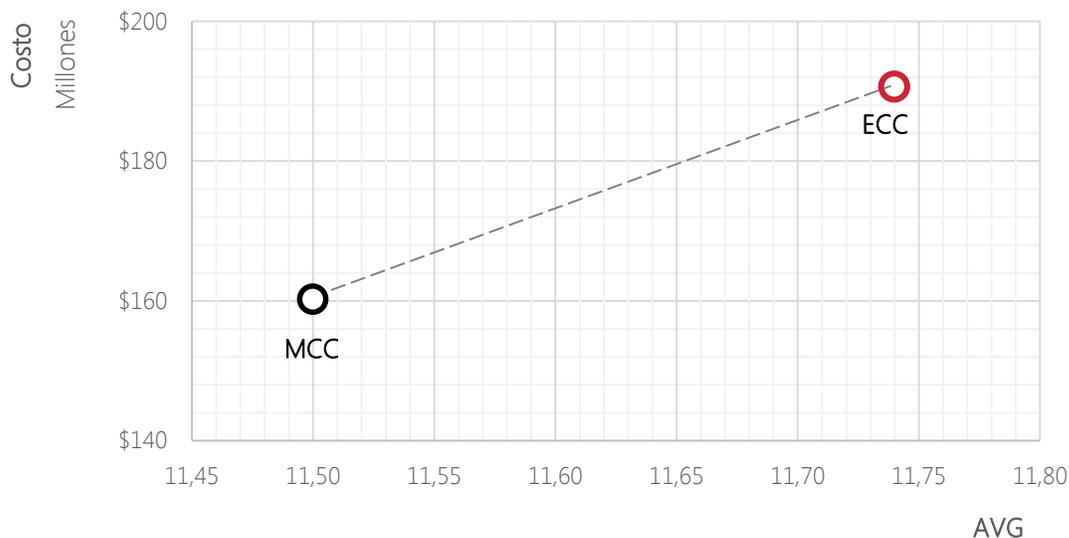
#### 3.1 Resultados del caso base

Los resultados del caso base de la administración del esquema ECC como inmunosupresión de mantenimiento para los pacientes receptores de trasplante renal se presentan en la Tabla 8 y la Figura 2. De acuerdo a la información allí reportada, el uso del mencionado esquema es una estrategia más costosa y más efectiva, respecto al esquema MCC; no obstante, si se asume que el umbral de disposición a pagar por año de vida ganado es de 3 veces el PIB per cápita, la estrategia ECC no es costo efectiva por superar dicho límite.

Tabla 8. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
MCC	\$160.211.093		11,50		
ECC	\$190.594.090	\$30.382.997	11,74	0,24	\$126.595.820,83

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



### 3.2 Análisis de sensibilidad

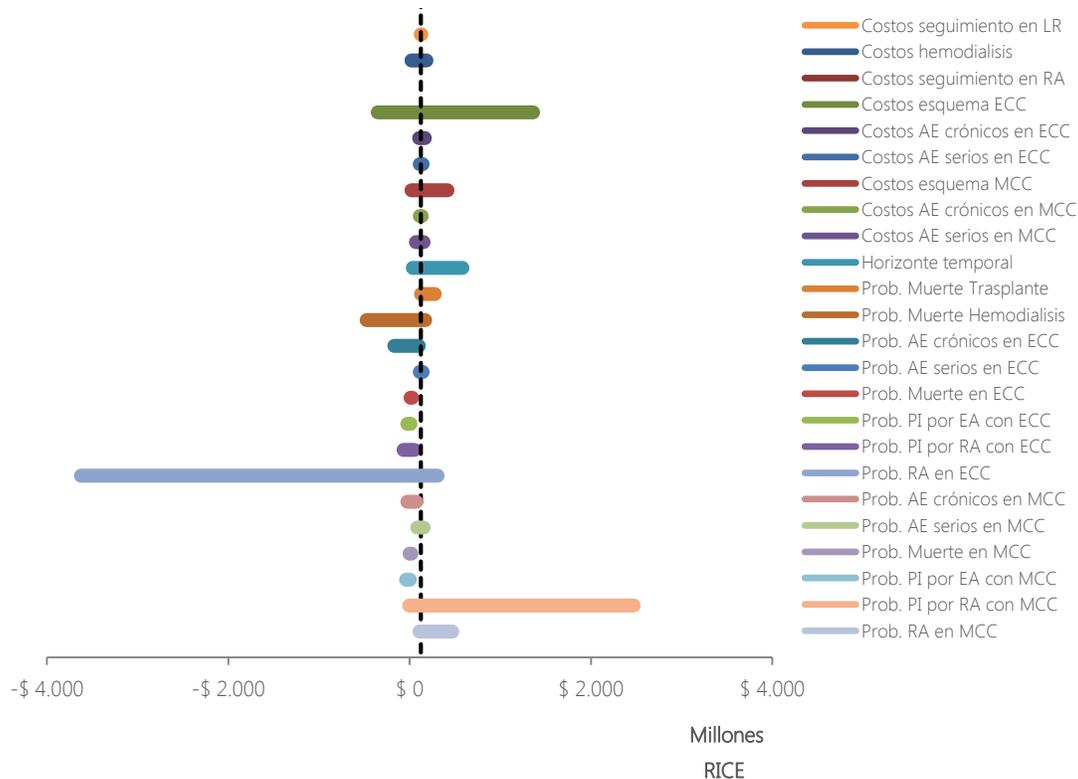
Para el desarrollo del modelo analítico de decisiones se identificaron varias fuentes de incertidumbre, siendo las más importantes las relacionadas con las frecuencias de presentar determinados eventos adversos como consecuencia directa del uso de un determinado inmunosupresor, o la frecuencia en la aparición de rechazo. Otras variables también fueron consideradas, como los costos de los medicamentos o el horizonte temporal.

Los análisis de sensibilidad determinísticos se llevaron a cabo para evaluar el cambio en la decisión de la estrategia evaluada. Las primeras variables consideradas, fueron las tasas de descuento y el número de años que componen el horizonte temporal; en el primer caso, cuando las tasas tienen un valor inferior al 1,2%, la estrategia ECC es costo efectiva ante el umbral supuesto mientras que en el segundo caso, la decisión se mantiene a favor de MCC (ver Tabla 9).

**Tabla 9.** Sensibilidad de los resultados ante variaciones en la tasa de descuento y el horizonte temporal

Variable	Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
<b>Tasa de descuento</b>						
0,00%	MCC	\$366.104.142		22,65		
	ECC	\$430.950.889	\$64.846.747	24,34	1,69	\$38.370.856
3,50%	MCC	\$196.766.952		13,6		
	ECC	\$232.546.546	\$35.779.594	14,01	0,41	\$87.267.302
7,00%	MCC	\$126.697.429		9,49		
	ECC	\$152.270.624	\$25.573.195	9,62	0,13	\$196.716.885
12,00%	MCC	\$80.664.821		6,55		
	ECC	\$99.416.440	\$18.751.619	6,57	0,02	\$937.580.950
<b>Horizonte temporal</b>						
1	MCC	\$8.490.502		0,94		
	ECC	\$11.884.515	\$3.394.013	0,94	0,00	Dominada
24	MCC	\$137.422.073		10,43		
	ECC	\$164.588.419	\$27.166.346	10,47	0,04	\$679.158.650
47	MCC	\$158.473.642		11,42		
	ECC	\$188.142.356	\$29.668.714	11,63	0,21	\$141.279.590
70	MCC	\$160.211.093		11,5		
	ECC	\$190.594.090	\$30.382.997	11,74	0,24	\$126.595.821

Figura 3. Análisis uniparamétrico



Los resultados de los análisis de sensibilidad de una vía para todos los parámetros del modelo se resumen la Figura 3, que pretende identificar los parámetros que podrían generar mayor variabilidad respecto al costo total de atención de la cohorte simulada. Se observa que los costos del esquema ECC, la probabilidad de rechazo agudo en ECC, la probabilidad de pérdida del injerto ante presencia de rechazo agudo en MCC, el horizonte temporal y la probabilidad de muerte, son las variables que parecen tener mayor sensibilidad.

Luego, se consideraron variaciones de las variables más significativas. Al evaluar la probabilidad de rechazo agudo sobre la estrategia ECC, se evidencia que ante cualquier valor que tome la variable la alternativa no es costo efectiva. Así mismo se consideraron cambios en la probabilidad de pérdida del injerto ante presencia de rechazo agudo en el esquema MCC, concluyendo que solo cuando este parámetro toma valores superiores al 8%, la estrategia ECC es costo efectiva ante el umbral supuesto. Y cuando se alteran los costos del esquema de medicamentos de la estrategia ECC, esta se torna costo efectiva únicamente cuando el valor es inferior al \$4.083.749 (ver Tabla 10).

Tabla 10. Sensibilidad de las variables límite

Variable	Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
<b>Probabilidad de rechazo agudo en ECC</b>						
0,00%	MCC	\$160.211.093		11,5		
	ECC	\$189.045.252	\$28.834.159	11,86	0,36	\$80.094.886
25,00%	MCC	\$160.211.093		11,5		
	ECC	\$192.267.107	\$32.056.014	11,67	0,17	\$188.564.788
50,00%	MCC	\$160.211.093		11,5		
	ECC	\$194.957.874	\$34.746.781	11,49	-0,01	Dominada
<b>Probabilidad de pérdida del injerto ante presencia de rechazo agudo en MCC</b>						
0,00%	MCC	\$156.615.428		11,73		
	ECC	\$190.594.090	\$33.978.662	11,74	0,01	\$3.397.866.200
25,00%	MCC	\$180.522.448		10,20		
	ECC	\$190.594.090	\$10.071.642	11,74	1,54	\$6.540.027
50,00%	MCC	\$196.938.911		9,14		
	ECC	\$190.594.090	-\$6.344.821	11,74	2,60	Dominante
<b>Costos esquema ECC</b>						
\$0	MCC	\$160.211.093		11,50		
	ECC	\$74.472.935	-\$85.738.158	11,74	0,24	Dominante
\$9.946.844	MCC	\$160.211.093		11,50		
	ECC	\$283.306.541	\$123.095.448	11,74	0,24	\$512.897.700
\$19.893.687	MCC	\$160.211.093		11,50		
	ECC	\$492.140.148	\$331.929.055	11,74	0,24	\$1.383.037.729

También se consideraron los cambios en los parámetros probabilidad de los eventos adversos crónicos con ECC y la probabilidad de muerte en hemodiálisis. En el primer caso, se evidencia que cuando toma un valor igual o superior al 25%, esta estrategia es dominada; para el segundo caso, al cambiar esta probabilidad en ambas estrategias, se evidencia que esta variable impacta mucho más a la estrategia MCC, ya que con cada aumento en la probabilidad la estrategia ECC tiene más AVG (ver Tabla 11).

**Tabla 11.** Sensibilidad de los resultados ante las variaciones costos de los eventos adversos crónicos con ECC y la probabilidad de muerte en hemodiálisis

Variable	Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
<b>Probabilidad de eventos adversos crónicos con ECC</b>						
0,00%	MCC	\$160.211.093		11,50		
	ECC	\$179.320.621	\$19.109.528	14,14	2,64	\$7.238.458
25,00%	MCC	\$160.211.093		11,50		
	ECC	\$191.601.553	\$31.390.460	11,50	0,00	Dominada
50,00%	MCC	\$160.211.093		11,50		
	ECC	\$193.397.541	\$33.186.448	11,07	-0,43	Dominada
<b>Probabilidad de muerte en hemodiálisis</b>						
0,00%	MCC	\$348.068.080		15,24		
	ECC	\$340.812.195	-\$7.255.885	14,74	-0,50	\$14.511.770
25,00%	MCC	\$134.000.593		10,98		
	ECC	\$169.593.925	\$35.593.332	11,32	0,34	\$104.686.271
50,00%	MCC	\$112.797.121		10,55		
	ECC	\$152.597.465	\$39.800.344	10,98	0,43	\$92.558.940

Finalmente, para dilucidar de forma explícita y precisa la incertidumbre conjunta alrededor de los costos y de la efectividad estimada, se emplearon 1000 simulaciones de Monte Carlo para emprender el análisis de sensibilidad probabilístico. Los resultados de las simulaciones se presentan en un gráfico de dispersión (Figura 3) y una curva de aceptabilidad (Figura 4).

En el primer caso, se evidencia que la estrategia MCC en todos los casos presenta AVG inferiores en comparación con ECC. No obstante, en términos de costos, hay un número significativo de las simulaciones de ECC que presentan costos más elevados en comparación con MCC.

En el segundo caso, se muestra la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes disponibilidades a pagar por unidad adicional de resultado en salud. La curva de aceptabilidad muestra que al asumir un umbral de disposición a pagar de hasta 3 veces el PIB per cápita, la estrategia ECC tiene una probabilidad de 42,2% de ser costo-efectiva, mientras que la probabilidad de ser costo efectiva de la estrategia MCC es de 57,8%. Las curvas también muestran que ante una disposición a pagar más alta, la decisión cambia en favor de ECC.

Figura 1. Simulaciones de Montecarlo para las dos estrategias

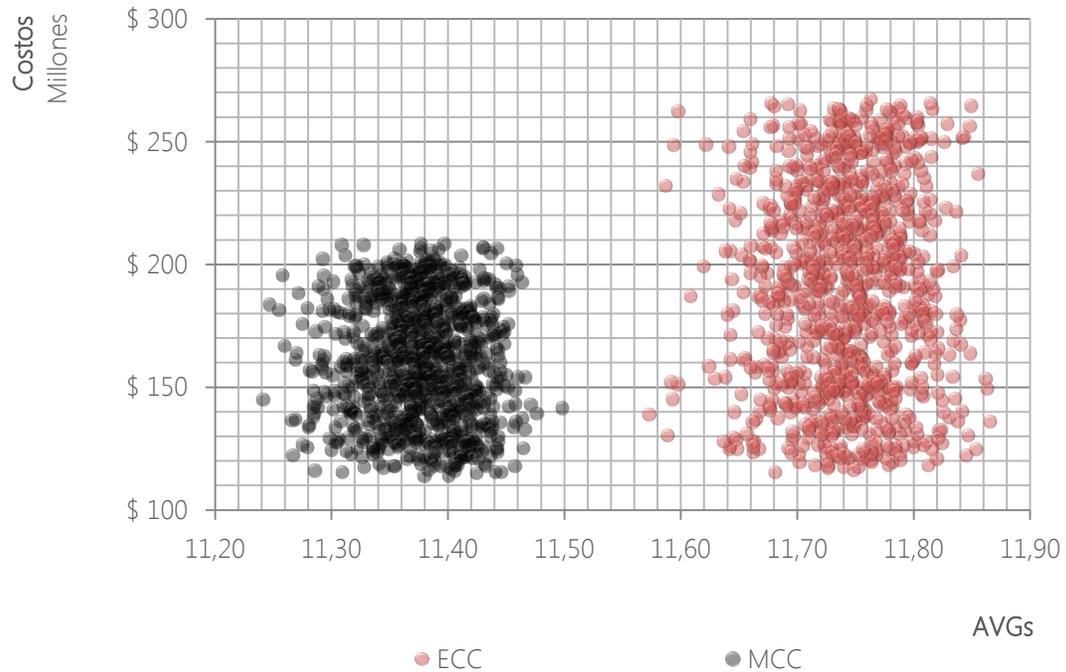
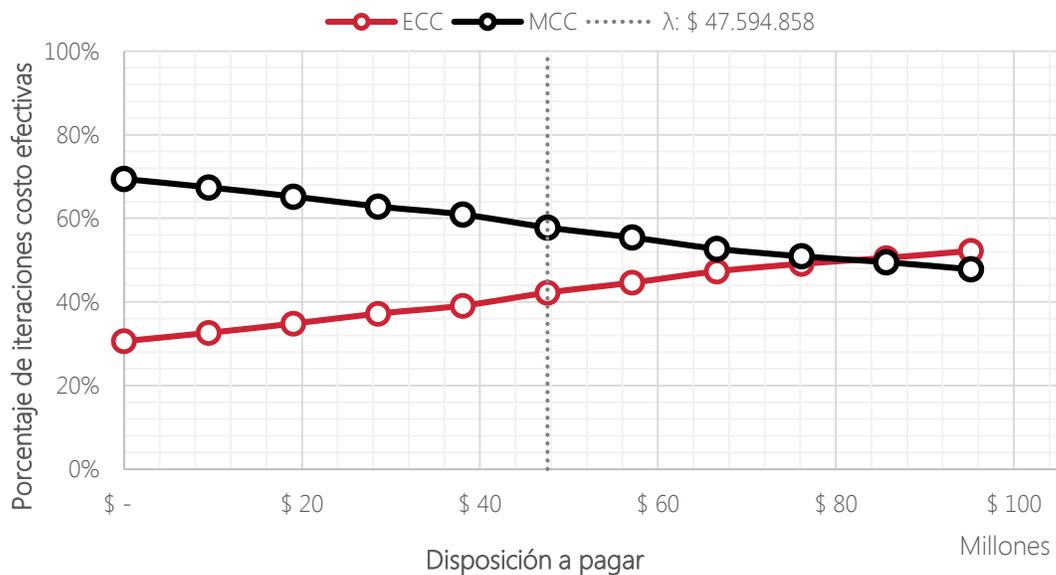


Figura 2. Curva de aceptabilidad



#### **4 Discusión y conclusiones**

Durante las sesiones que conformaron el proceso de participación y deliberación llevado a cabo en el marco de este trabajo, los expertos clínicos consultados reportaron la incorporación de Everolimus en los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento sólo en situaciones particulares, como estrategia de conversión si se presenta toxicidad renal por ciclosporina, cáncer de piel u otro tipo de cáncer que se encuentra en riesgo de aumentar su tasa de crecimiento, o ante eventos como la hiperplasia gingival entre los más comunes. Colombia no cuenta con una GPC que incluya la terapia de inmunosupresión posterior al trasplante renal, avalada por el MSPS; por su parte, las guías internacionales recomiendan la administración de everolimus como tratamiento de la nefropatía por virus polioima (7), o el empleo de un agente m-TOR, como sirolimus y everolimus, en combinación con ICN para los pacientes con lesión crónica del injerto; para los que presentan evidencia histológica de toxicidad por ICN, se sugieren estos medicamentos para reducir, eliminar o reemplazar por los ICN (9); otra guía recomienda la prevención de rechazo agudo con estos inhibidores de m-TOR en combinación con ICN pese a que sus resultados se califican como inferiores (8).

El esquema más usado en la práctica asistencial actual es el que incluye ácido micofenólico/Micofenolato (ambas formulaciones son igual de eficaces) (9) más ciclosporina y prednisona, indicado para todos los pacientes trasplantados. Los estudios clínicos desarrollados que han comparado ese esquema, y el que incluye everolimus concluyen que tienen un perfil semejante de efectividad y seguridad (1).

Pese a lo anterior, el escenario del caso base compara los esquemas de Everolimus más ciclosporina (dosis reducida) y prednisona frente a micofenolato más ciclosporina (dosis estándar) y prednisona como terapia de inmunosupresión de mantenimiento para todos los pacientes receptores de trasplante de riñón y los resultados de dicha comparación arrojan que el primer esquema es más efectivo, con una ganancia en años de 0,24 pero más costoso, con un costo incremental de \$30.382.997.

Este resultado se mantiene todos los escenarios planteados excepto para los casos en los cuales la probabilidad de pérdida del injerto ante presencia de rechazo agudo en MCC toma valores superiores al 8%, los costos del esquema de medicamentos ECC son inferiores a \$4.083.749, y cuando la probabilidad de los eventos adversos crónicos con ECC es inferior al 25%. El análisis de sensibilidad relacionado con el horizonte temporal permite concluir que la estrategia ECC no será costo efectiva independientemente de los años que se consideren, manteniendo todos los demás parámetros constantes; este resultado tiene que ver con la medida de efectividad usada, los años de vida ganados, que se reporta como una de las limitaciones de este trabajo.

La búsqueda de literatura se reportó cuatro evaluaciones económicas relacionadas con las tecnologías alternativas de comparación; sólo uno de ellos compara directamente Everolimus con Micofenolato, que usando un estudio de costo-consecuencia, concluye que en términos de costos

no hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos e insta a realizar más estudios para probar las diferencias en efectividad.

Los resultados, en el contexto del marco de análisis desarrollado tienen varias limitaciones. La primera tiene que ver con la medida de efectividad empleada: ante la falta de información para la construcción de años de vida ajustados por calidad tal y como lo recomienda la guía metodológica, se emplearon los años de vida ganados, medida que no captura las posibles diferencias en la calidad de vida percibida por los pacientes, que en el contexto del trasplante pueden ser muy importantes, dado que el 100% de los pacientes de los estudios clínicos primarios (13, 14, 15, 22, 23), para construir la medida impacto, presentaron al menos un evento adverso asociado a los medicamentos inmunosupresores. La segunda está relacionada con las probabilidades incorporadas de presentar eventos de rechazo, pérdida del injerto, eventos adversos y muerte, por varias causas: primero, como los estudios reportan tasas que dan cuenta de la proporción de pacientes que presentó determinado evento por el periodo de seguimiento, dichas tasas fueron transformadas a probabilidades anuales asumiendo una determinada función de distribución y un determinado horizonte temporal; segundo, como los tiempos de seguimiento de los estudios clínicos fueron de máximo 24 meses, fue necesario incorporar supuestos sobre las probabilidades mencionadas, para el tiempo superior, teniendo en cuenta que el horizonte temporal del estudio consideró la esperanza de vida de un paciente trasplantado.

Con relación al caso específico de los eventos adversos asociados a cada esquema de medicamentos, y dado que el listado ascendía a más de 40 eventos adversos, para la modelación fueron incorporados aquellos clasificados durante el proceso de participación y deliberación como los más serios, o los más recurrentes para cada esquema, y se incorporaron al modelo las frecuencias promedio, y se asumió una distribución para la variable “presentar evento adverso”; esto constituye una limitación, pues se asume que todos los eventos adversos provienen de la misma distribución, cuando bien pueden constituir eventos con naturaleza independiente unos de otros. Otra limitación relacionada con esta variable radica en la imposibilidad de relacionar de forma directa la presencia de un evento adverso con la sobre vida del paciente trasplantado, en la medida en la cual se sabe que eventos adversos como la hipertensión, que persisten durante toda la vida, afectan la esperanza de vida; no se encontraron estudios que abordaran estas cuestiones.

No se esperan implicaciones sustanciales de los resultados obtenidos por este estudio sobre la práctica clínica. Se encontró que la tecnología evaluada es más efectiva pero más costosa que su comparador, que es la estrategia más usada en la práctica asistencial actual. Además, la tecnología intervención compone un esquema de tercera línea, de acuerdo a los expertos consultados. Con relación a esto, se pueden plantear nuevos estudios de costo efectividad que evalúen este esquema como una alternativa de conversión ante la presencia de ciertos eventos adversos.

En conclusión, los resultados de esta evaluación indican que el esquema con everolimus más ciclosporina a dosis reducida y prednisona no es costo efectivo comparado con micofenolato



más ciclosporina a dosis estándar y prednisona como inmunosupresión de mantenimiento para los pacientes receptores de trasplante de riñón. Sin embargo, adquirir a precios más bajos la terapia con everolimus podría ser beneficioso, si se tiene en cuenta que un esquema que incluya este medicamento se encuentran indicado para los pacientes que presentan señales de fracaso terapéutico con otras estrategias, siendo esta una opción que no cuenta con demás sustitutos.

## Referencias bibliográficas

1. Agudelo Y, Vanegas E, Arias C, Gonzáles N, García P, Aristizabal A, et al. Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón. Reporte N° 125. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
2. Rodríguez M, Parra M, Rocha S, Castro M y Villalobos C Supervivencia del injerto y del receptor en el trasplante renal en el hospital Guillermo Gran Benavente (Concepción, Chile). *Enferm Nefrol [revista en la Internet]*. 2014 [citado 22/09/15]; 17(4): 292-298. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2254-28842014000400008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842014000400008&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S2254-28842014000400008>
3. Moreso, F y Hernández, D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión?. *Nefrología (Madr.) [revista en la Internet]*. 2013 [citado 22/09/15]; 33(1): 14-26. ISSN 0211-6995. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-ha-mejorado-supervivencia-del-injerto-tras-el-trasplante-renal-era-X0211699513002692>
4. Grupo Punta Cana de Coordinadores de Trasplantes. Cifras ingresadas: por país, por año para Colombia. [citado 25/09/15]. Disponible en: [http://www.grupopuntacana.org/ver\\_menu.php](http://www.grupopuntacana.org/ver_menu.php)
5. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia 2014. 2015. [citado 12/08/15]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20final%20Red%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplantes%202014%20v04.pdf>
6. Council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (CD-P-TO). International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities. Year 2014. 2015 [citado 15/10/15]. Disponible en: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter\\_transplant\\_2015.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf)
7. Sociedad Chilena de trasplante. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo VI - Trasplante Renal. 2010. [citado 02/10/15]. Disponible en: <http://www.sociedaddetrasplante.cl/utilidades/biblioteca/section/9-guias-clinicas-sociedad-chilena-de-trasplante.html>
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.
9. Kälble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal. European Association of Urology. Guía clínica sobre el trasplante renal. 2010 [citado 02/10/15]. Disponible: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/15-GUIA-CLINICA-SOBRE-TRANSPLANTE-RENAL.pdf>

10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas. Bogotá D.C. IETS, 2014.
11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Informe del proceso participativo de la evaluación económica de everolimus para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante de corazón, hígado y riñón en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2015.
13. Lorber et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation* 2005; 80: 244–252
14. Takahashi K et al. Efficacy and safety of concentration-controlled everolimus with reduced-dose cyclosporine in Japanese de novo renal transplant patients: 12-month results. *Transplant Res.* 2013 Jul 16; 2(1): 14. doi: 10.1186/2047-1440-2-14.
15. Tedesco Silva H Jr et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CyA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CyA in Renal-Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2010 Jun; 10(6): 1401-13.
16. Santos S, Carlos C, Cabanayan-Casasola C y Danguilan R. Everolimus with Reduced-dose Cyclosporine Versus Full-dose Cyclosporine and Mycophenolate in De Novo Renal Transplant Patients: A 2-Year Single-Center Experience. *Transpl. Proc.* 2012; 44 : 154–160.
17. Product Information: RAYOS oral delayed-release tablets, prednisone oral delayed-release tablets. Horizon Pharma USA, Inc. (per manufacturer), Deerfield, IL, 2012.
18. Comisión clínica de farmacia y terapéutica. Informe de inclusión de medicamentos en la guía Farmacoterapéutica. Centro de información de medicamentos [citado 06/10/15].: Disponible:  
[http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/farmacia/informes/EVEROLIMUS\\_CARDIACO.pdf](http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/farmacia/informes/EVEROLIMUS_CARDIACO.pdf)
19. Holmes M, Chilcott J, Walters S, Whitby S, Akehurst R. Economic evaluation of everolimus versus mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine and prednisolone in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2004; 17: 182-187.
20. Jürgensen J, Arns W, Haß B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ.* 2010; 11: 15-25.
21. Jürgensen J, Ikenberg R, Greiner R, Hösel V. Cost-effectiveness of modern mTOR inhibitor based immunosuppression compared to the standard of care after renal transplantation in Germany. *Eur J Health Econ.* 2015; 16: 377-390.
22. Gamboa O, Montero C, Mesa L, Benavides C, Reino A, Torres R, Castillo J. Cost-Effectiveness Analysis of the Early Conversion of Tacrolimus to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Patients with Renal Transplantation. *Transpl. Proc.* 2011; 43: 3367-3376.
23. Vitko S et al. Three-Year Efficacy and Safety Results from a Study of Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2521–2530.

24. Cibrik D, Tedesco H, Vathsala A, Lackova E, Walker R, Wang z, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013; 95: 933-942.
25. GRADE Working Group. Publications [acceso 5 de octubre de 2014;5] Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/>
26. Ministerio de la Protección Social. Sistema de información de precios de medicamentos – SISMED-. 2014
27. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Acuerdo No. 256 de 2001
28. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* 3rd edition. Oxford University Press; 2005
29. Banco de la República. PIB total y por habitante. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 11 de diciembre de 2014]).

Anexos

Anexo 1. Información de tecnologías en salud.

Intervención	Comparador	Inclusión POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Everolimus		No	Si	No	<p>En trasplante renal y cardíaco, la dosis recomendada es 0,75mg por vía oral al día; debe utilizarse en combinación con tacrolimus y corticosteroides En trasplante hepático se recomienda 1,0 mg dos veces al día; en este caso no debe iniciarse hasta 30 días de haber sido efectuado el trasplante; Debe ajustarse la dosis de acuerdo a la monitorización de parámetros farmacocinéticos (hasta alcanzar concentraciones entre (3 y 8 nanogramos/mL).</p>	<p>Debe ser empleada en centros habilitados para trasplante órganos y prescrito por especialistas. Requiere seguimiento farmacoterapéutico. Se deben hacer pruebas de niveles séricos del medicamento (3 a 8mg/mL). Deben hacerse pruebas de función renal (creatinina y BUN); función hepática; prueba de glicemia rápida en sangre; perfil lipídico; parámetros hematológicos para microangiopatía trombótica, PTI y síndrome hemolítico ureico. Seguimiento a posibles infecciones oportunistas, complicaciones con la cicatrización. Hacer seguimiento a síntomas de infecciones oportunistas. Hacer seguimiento a reacciones anafilácticas.</p>	<p>Comunes Cardiovasculares: Hipertensión (En tumores 4-13% ; Trasplante de riñón 30% ; trasplante de hígado 17% ), Edema periférico (En tumores 13-39%; Trasplante de riñón 45%; trasplante de hígado 18%) Dermatológicos: Acné (En tumores 10-22% ; En trasplante del 1% a menos del 10%), Eczema (En renal angiomiolipoma 10% ), Rash (En tumores 5-59% ) Endocrino/metabólicos: Dislipidemia (Trasplante renal 15%), Hipercolesterolemia (En tumores 66-85%; trasplante de riñón 17%), Hiperlipidemia (trasplante de riñón 21%; trasplante de hígado 24%), Hipertrigliceridemia (En tumores 27-73%), Hipoalbuminemia (En cancer de seno 33%), Hipofosfatemia (En tumores 9-49%; Trasplante de riñón 13%), Incrementos en los niveles de glucosa (En tumores 14-75%; Trasplante de riñón 12%) Gastrointestinales: Constipación (En tumores 10-14%; Trasplante de riñón 38%), Pérdida del apetito (En tumores 6-30% ; transplante del 1% a menos del 10%), Diarrea (En tumores 14-50%; Trasplante de riñón 19%; Trasplante de hígado 19%), Nausea (En tumores 16-29%; Trasplante de riñón 29%; Trasplante de hígado 14%), Estomatitis (En tumores 44-78%; Trasplante de riñón 8%), Vómitos (En tumores 15-29%; Trasplante de riñón 15%). Hematológicos: Anemia (En tumores 41-86%; Trasplante de riñón 26%), Disminución en recuento de linfocitos (En tumores 20-54%), Trombocitopenia (En tumores 19-54%; transplantes hasta el 10%). Incremento en el tiempo parcial de la tromboplastina (subependymal giant cell astrocytoma 72%) Hepáticos: Elevación de la fosfatasa alcalina (En tumores 32-74%; En transplantes del 1% hasta menos del 10%), Elevación de los niveles de ALT/SGPT (En tumores 18-51%), Elevación de los niveles de AST/SGOT (En tumores 23-69% ) Inmunológicos: Deterioro de la cicatrización de heridas (Trasplante de riñón 35% Trasplante de hígado 11%) Neurológicos: Astenia (En tumores 13-33% ) Oticos: Otitis media (renal angiomyolipoma, 6% ) Psiquiátricos: Desordenes mentales (subependymal giant cell astrocytoma, 21% ) Renales: Elevación en los niveles séricos de creatinina (En tumores 19-50%; Trasplante de riñón 18% ), Infecciones en el tracto urinario (En tumores 5-16%; En trasplante de riñón 22%) Sistema reproductivo: Amenorrea (renal angiomyolipoma, 15%), Períodos irregulares (En tumores 10-11%), Menorragia (renal angiomyolipoma 10%) Respiratorios: Tos (En tumores 20-30%; Trasplante renal 7%), Disnea (En tumores 20-24%), Sinusitis (En tumores 3-6% ), Infecciones vías respiratorias altas (En tumores 11-31%; Trasplante de riñón 16%) Otros: Fatiga (tumores 14-45%; Trasplante renal 9%), fiebre (En tumores 15-31%; Trasplante renal 19%; Trasplante de hígado 13%) Serios Cardiovascular: Derrame del pericárdio (Transplantes menos del 1% )</p>

					<p>Hematologic: Anemia (En tumores 6.6-15% ), Descenso en el recuento de linfocitos (En tumores 1-16% ), Hemorragia (Carcinoma de células renales 3%), Leucopenia (En tumores 37-58%; trasplante de riñón 3%; Trasplante de hígado 12%), Pancitopenia (trasplante del 1% hasta menos del 10% ), Trombosis, Microangiopatía trombótica (Trasplante menos del 1% ), Púrpura Trombocitopenia (Trasplantes menos del 1%), Tromboembolismo venoso (trasplante 1% hasta menos del 10% )</p> <p>Neurológicos: Infecciones (En tumores 37-50%; Trasplante de riñón 62%; Trasplante de hígado 50% )</p> <p>Neurológicos: Convulsiones (Angiomiolipoma renal 5% )</p> <p>Renal: síndrome urémico hemolítico (Trasplante menos del 1% ), Falla renal (Carcinoma de células renales 3% ), Trombosis en la arteria renal (En trasplante del 1% a menos del 10% )</p> <p>Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (menos del 1% ), Neumonía no infecciosa (hasta el 19%), Derrame pleural (En tumores 7%), Neumonía (Carcinoma de células renales 6% ), Embolismo pulmonar (PNET 2.5%; trasplante del 1% a menos del 10%)</p> <p>Otros: Angioedema (Trasplante hasta el 6.8% ), Sepsis (En tumores menos del 1%; trasplantes del 1% a menos del 10% )</p>
Micofenolato	Si	Si	Si	<p>En trasplante renal, creatinina sérica como evidencia del rechazo al trasplante.</p> <p>Seguimiento clínico y pruebas de laboratorio a infección por hepatitis B y C.</p> <p>Prueba de embarazo de alta sensibilidad, antes de la preparación, antes del trasplante y en todas las visitas rutinarias.</p> <p>Cuadro hemático semanal durante el primer mes, dos veces al mes en el tercer y cuarto mes, luego de forma mensual durante el primer año.</p> <p>Conteo de neutrófilos.</p> <p>Seguimiento a la posible infección por citomegalovirus y poliomavirus</p>	<p>Comunes Cardiovasculares: hipertensión: (trasplante renal: 28.2%-32.4%), (trasplante cardíaco: 77.5%), (trasplante hepático: 62.1%), edema periférico: (trasplante renal: 27%-28.6%), (trasplante cardíaco: 64%), (trasplante hepático: 48.4%). Comunes Endocrinas y Metabólicas: hipercolesterolemia: (trasplante cardíaco: 41.2%), hiperglicemia: (trasplante cardíaco: 46.7%),(trasplante hepático: 43.7%), hipokalemia: (trasplante cardíaco: 31.8%), (trasplante hepático: 37.2%), hipomagnesemia: (trasplante hepático: 39%). Comunes Gastrointestinales: dolor abdominal: (trasplante renal: 24.7%-27.6%), (trasplante cardíaco: 33.9%), (trasplante hepático:62.5%), estreñimiento: (trasplante renal: 18.5%-22.9%), (trasplante cardíaco: 41.2%), (trasplante hepático: 37.9%), diarrea: (trasplante renal: 31%-36.1%), (trasplante cardíaco: 45.3%), (trasplante hepático:51.3%), náusea: (trasplante renal: 19.9%-23.6%), (trasplante cardíaco: 54%),(trasplante hepático:54.5%), vómito: (trasplante cardíaco: 33.9%), (trasplante hepático: 32.9%). Comunes Renales: aumento en el nitrógeno ureico en sangre: (trasplante cardíaco: 34.6%), aumento en la creatinina sérica: (trasplante cardíaco: 39.4%), infecciones de la vía urinaria: (trasplante renal: 37%-37.2%). Comunes Musculoesqueléticos: dolor de espalda: (trasplante cardíaco: 34.6%), (trasplante hepático:46.6%).Comunes Neurológicos: ansiedad, astenia: (trasplante cardíaco: 43.3%), (trasplante hepático:35.4%), mareo, dolor de cabeza: (trasplante renal: 16.1%-21.1%), (trasplante cardíaco: 54.3%), (trasplante hepático:53.8%), insomnio: (trasplante cardíaco: 40.8%), (trasplante hepático:52.3%), parestesia, temblor: (trasplante cardíaco: 24.2%), (trasplante hepático:33.9%). Comunes Respiratorios: trastornos pulmonares: (trasplante cardíaco:30.1%), (trasplante hepático:22%), disnea: (trasplante cardíaco: 36.7%), (trasplante hepático:31%), aumento en la frecuencia de la tos: (trasplante cardíaco:31.1%), infecciones del tracto respiratorio: (trasplante renal: 22%-23.9%), (trasplante cardíaco: 37%). Otros comunes: fiebre: (trasplante renal: 21.4%-23.3%), (trasplante cardíaco: 47.4%), (trasplante hepático:52.3%), dolor: (trasplante renal: 31.2%-33%), (trasplante cardíaco: 75.8%), (trasplante hepático:74%). Serios Gastrointestinales: úlcera gástrica: poco frecuente, hemorragia gastrointestinal: 1.7%-5.4%, perforación intestinal: raro. Serios hematológicos: anemia: (trasplante renal: 25.6%-25.8%), (trasplante cardíaco: 42.9%), (trasplante hepático:43%), leucopenia: 23.2%-45.8%, desorden neutropénico severo: 2%-3.6%, trombocitopenia: 23.5%-38.3%. Serios Inmunológicos: neoplasia epitelial maligna de la piel, no melanoma: 1.6%-4.2%, linfoma maligno: 0.4%-1%, infecciones oportunistas, sepsis. Serios Neurológicos: leucoencefalopatía multifocal progresiva. Serios Renal: infecciones por poliomavirus. Serios Respiratorias: derrame pleural: (trasplante hepático: 34.3%), fibrosis pulmonar.</p>

Ciclosporina	Ciclosporina	Si	Si	Si	<p>Como profilaxis del rechazo de trasplante cardíaco combinado con corticoide: dosis de inicio 15 mg/kg por vía oral ó 5 a 6 mg/kg IV en dosis única 4 a12 h antes del trasplante; continuar una vez al día por 1 a 2 semanas.</p> <p>Como profilaxis del rechazo de trasplante cardíaco, hepático y renal combinado con corticoide: dosis de mantenimiento disminuir el 5% cada semana hasta alcanzar 5 ta 10 mg/kg/día ´por vía oral y continuar de acuerdo a la respuesta, concentraciones séricas, respuesta clínica y tolerabilidad.</p> <p>Como profilaxis del rechazo de trasplante de hígado combinado con corticoide: dosis de inicio 15 mg/kg por vía oral ó 5 a 6 mg/kg IV en dosis única 4 a12 h antes del trasplante; continuar una vez al día por 1 a 2 semanas. Requiere coadyudancia de terapia corticosteroide.</p>	<p>Debe ser empleada en centros habilitados para trasplante órganos y prescrito por especialistas. Requiere seguimiento farmacoterapéutico. Se deben hacer pruebas de niveles séricos del medicamento, especialmente en trasplante de hígado. Deben hacerse pruebas de función renal (creatinina y BUN); función hepática. Hacer seguimiento a síntomas de infecciones oportunistas. Hacer seguimiento a reacciones anafilácticas.</p>	<p>Comunes Cardiovasculares: hipertensión: 13%-53%. Comunes Dermatológicos: hirsutismo: 21%-45%. Comunes Gastrointestinales: hiperplasia gingival inducida por medicamentos: 4%-16%. Comunes Neurológicos: dolor de cabeza: 2%-15%, tremor: 12%-55%. Comunes Oftalmicos: sensación de quemadura en el ojo: 17% (unicamente cuando se administra oftalmicamente). Serios Endocrinos y Metabólicos: hiperkalemia, hipomagnesemia. Serios Hepático: hepatotoxicidad: 7% o menos. Serios Inmunológicos: infecciones por Polyomavirus. Serios Neurológicos: encefalopatía, leucoencefalopatía multifocal progresiva, convulsiones: 1%-5%. Serios Renales: síndrome hemolítico uremico, neurotoxicidad: 25%-38%. Otros serios: enfermedades infecciosas.</p>
Prednisona	Prednisona	no	Terapia cortocosteoirde	NO	<p>Dosis: Dosis usuales: 5-60 mg por día. (1) Dosis inicial: 10-20 mg/día (en casos de enfermedad grave hasta 60 mg). Dosis de mantenimiento: 2.5-15 mg/día durante algunos días o semanas, según la respuesta clínica.</p>	<p>Deben ser administrados junto a otros inmunosupresores.</p>	<p>Serios: Cardiovascular: paro cardíaco, ruptura cardiaca después de un infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, embolismo, shock, síncope. Dermatológicos: sarcoma de Kaposi, alteración de la cicatrización de heridas. Endocrino-metabólicos: síndrome de Cushing; en pacientes pediátricos con terapia a largo plazo hay disminución en la tasa de crecimiento; hipocalcemia, hipopotasemia, hipocortisolismo secundario. Gastrointestinal: pancreatitis, perforaciones intestinales. Hematológicos: trastorno tromboembólico. Musculo-esqueléticos: necrosis aséptica de los huesos, trastorno de los músculos, fractura del hueso, rotura de tendón. Neurológicos: síndrome paralítico, seudotumor cerebral, convulsiones. Oftalmológicos: coriorretinopatía serosa central, glaucoma, catarata subcapsular posterior. Psiquiátricos: trastorno psicótico. Respiratorios: tuberculosis pulmonar, edema pulmonar. Comunes:</p>



Cardiovasculares: hipertensión.

Endocrino-metabólicos: retención de fluidos corporales, intolerancia a la glucosa, aumento del apetito y aumento de peso.

Musculo-esqueléticos: osteoporosis.

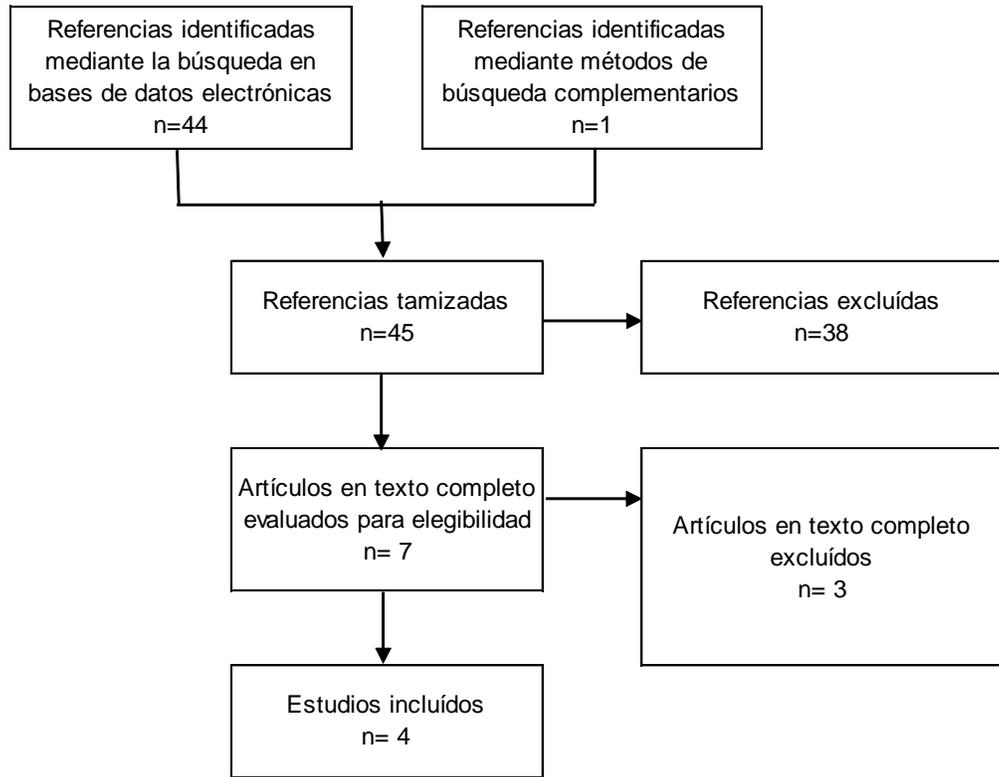
Psiquiátricos: perturbación en el estado de ánimo.

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

**Apéndice 1.** Búsqueda de literatura en las base de datos del CRD

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	NHS, EED
Plataforma	CRD
Fecha de búsqueda	25/09/2015
Rango de fecha de búsqueda	2005 - 2015
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	<p>1 ((MeSH DESCRIPTOR Organ Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Kidney Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Immunosuppression EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Graft Rejection EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation Tolerance EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation Immunology EXPLODE ALL TREES))</p> <p>2 (transplant* OR reject* OR renal transplantation OR acute rejection OR Organ NEAR3 transplantation)</p> <p>3 ((MeSH DESCRIPTOR Cyclosporine EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Tacrolimus EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Sirolimus EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Mycophenolic Acid EXPLODE ALL TREES))</p> <p>4 (everolimus or cyclosporine or tacrolimus or sirolimus or mycophenolate or mycophenolate mofetil or rapamycin analog or mycophenolic acid)</p> <p>5 (Gengraf or Neoral or Sandimmune or Protopic or Prograf or Advagraf or CellCept or Myforti or Zortress or Certican or Afinitor or Rapamune or Rapamicyn)</p> <p>6 ((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015)</p> <p>7 #1 OR #2</p> <p>8 #3 OR #4 OR #5</p> <p>9 #6 AND #7 AND #8</p>
Referencias identificadas	44
Referencias sin duplicados	44

Apéndice 2. Flujograma de los resultados de la búsqueda de literatura



Apéndice 3. Resumen de las evaluaciones económicas identificadas

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Holmes M, Chilcott J, Walters S, Whitby S, Akehurst R; 2004	Economic evaluation of everolimus versus mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine and prednisolone in de novo renal transplant recipients	Análisis de costos y consecuencias anidado en un ensayo clínico multicéntrico fase III, cuyo desenlace primario mide la eficacia del Everolimus comparado con MMF, en términos de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte. La perspectiva adoptada fue la del prestador y se tomaron los costos reportados por los 14 hospitales que participaron en el ECA. El estudio no presenta modelo de decisión por no tratarse de una evaluación económica completa.	Se concluye que en términos de costos no hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, La media de los costos totales fue de \$33,715 (95%CI \$30,013-\$37,417) con everolimus 1.5 mg y \$36,509 (95%CI \$32,430-\$40,587) con MMF. Se requieren más estudios para probar las diferencias en efectividad.
Jürgensen J, Arns W, Haß B; 2010	Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach	Los autores presentan un modelo Markov, en el cual los eventos de mayor relevancia clínica y económica son el rechazo agudo, la pérdida del injerto, cáncer, infección por citomegalovirus, diabetes pos trasplante, anemia, dislipidemia e hipertensión. Las fuentes de los costos fueron las bases de datos gubernamentales alemanas. En cuanto a la efectividad, se utilizó un meta-análisis del grupo renal de cochrane para los dos primeros años. La distribución de probabilidades en el tiempo para las infecciones por CMV y de rechazo agudo se basaron en los resultados de un panel de expertos. Los datos para los 3 y 10 años fueron extraídos de la literatura y opinión de expertos.	A dos años, el costo total medio por persona ascendió a 26,732, 29,352, 33,415 y 49,978 € para el sirolimus, ciclosporina, everolimus, y tacrolimus, respectivamente. En AVG, Sirolimus domina a Everolimus y Tacrolimus, y tiene una efectividad similar a la ciclosporina; la RICE entre Sirolimus y Ciclosporina es € 524,000. En años con injerto funcionando, Sirolimus domina a Everolimus y Ciclosporina, y tiene una efectividad similar a Tacrolimus; la RICE entre Sirolimus y Tacrolimus es € 1,788,154. A 10 años, los costos totales promedio por persona eran 100.758, 108.300, 120.316 y 183.802 € para sirolimus, ciclosporina, everolimus, y tacrolimus, respectivamente. En AVG y años con injerto funcionando, Sirolimus domina tanto a la Ciclosporina como al Everolimus, y presenta una efectividad similar Tacrolimus; la RICE entre Sirolimus y Tacrolimus es 1,766,894 y 1,339,419, respectivamente.

<p>Gamboa O, Montero C, Mesa L, Benavides C, Reino A, Torres R, Castillo J; 2011</p>	<p>Cost-Effectiveness Analysis of the Early Conversion of Tacrolimus to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Patients with Renal Transplantation</p>	<p>Análisis mediante modelo de Markov con 6 estados de la historia natural de la enfermedad: Libre de rechazo, rechazo agudo, pérdida del injerto, EA crónicos, EA infecciosos y muerte. Toma ciclos mensuales. En el modelo los pacientes pueden desarrollar más de un efecto adverso. Los costos se estimaron utilizando la metodología de tipo caso en el que se identificaron todos los recursos necesarios para asistir a un paciente trasplantado renal. Los recursos identificados, cantidad y frecuencia de uso fueron validados por el consenso de expertos. Los costos de los procedimientos se evaluaron utilizando el Manual Tarifario y SISMED. Los datos de efectividad fueron extraídos principalmente de los estudios de Schena, 2009 y Jürgensen, 2010.</p>	<p>El costo por año de vida ganado adicional de sirolimus comparado con tacrolimus fue de Col \$2.441.171; el costo de la pérdida evitada fue Col \$4.014.152. La curva de aceptabilidad muestra que una estrategia con sirolimus es muy costo efectiva.</p>
<p>Jürgensen J, Ikenberg R, Greiner R, Hösel V; 2015</p>	<p>Cost-effectiveness of modern mTOR inhibitor based immunosuppression compared to the standard of care after renal transplantation in Germany</p>	<p>El análisis se hace basado en el modelo Markov propuesto por el mismo autor principal en el artículo de 2010. Hacen parte central del modelo: rechazo agudo, falla del injerto, neoplasias, infecciones por citomegalovirus, diabetes postrasplante, anemia, dislipidemia o hipertensión. Las fuentes de costo fueron literatura, ECA y lista de precios de medicamentos gubernamentales, y las de efectividad de ensayos clínicos, en el caso específico del everlimus se utilizó el estudio de Budde, 2011.</p>	<p>A 12 meses sirolimus produce los más altos de años de vida (0.987 LY) , generando costos por 17.500 € . En términos de años con injerto funcionando (FG), Tacrolimus produce la mejor eficacia sobre la duración modelo de 12 meses (0,970 años con FG) . Para el período de tiempo de 10 años, sirolimus da los costos más bajos (107.246 €) y domina tanto Everolimus y sirolimus con pronta retirada de ciclosporina, ya que es a la vez más eficaz. Dentro del modelo de duración de 10 años, Tacrolimus llega efectos ligeramente más altos en comparación con Sirolimus (6,493 vs 6,474 LY) resultando en una RICE de 387.684 € por LY ganado.</p>



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



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



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



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



[ietscolombia](#)



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



[@ietscolombia](#)

---