Análisis de costo-efectividad de dasatinib, comparado con nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica

David Quitián Reyes

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Económicas
Maestría en Ciencias Económicas
Bogotá D.C.
2018

Análisis de costo efectividad de dasatinib, comparado con nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica

David Quitián Reyes

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de

M. Sc. Ciencias Económicas

Director

Jorge Augusto Díaz Rojas

Químico Farmacéutico, Esp. Farmacia Clínica, M. Sc. Farmacología,

M. Sc. Ciencias Económicas, PhD. Ciencias Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias Económicas

Maestría en Ciencias Económicas

Bogotá D.C.

2018

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación costo-efectividad de los tratamientos de segunda línea en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (LMC), resistentes o intolerantes a imatinib, en fase crónica.

Métodos: Se diseñó un modelo híbrido (árbol de decisión y Markov) para estimar los años de vida libres de progresión ajustados por calidad de dos estrategias como segunda línea de tratamiento en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib: dasatinib (140 mg/día) comparado con nilotinib (800 mg/día). Los datos de eficacia, seguridad y utilidad se tomaron de estudios publicados. El horizonte temporal abarca la expectativa de vida de la población colombiana. Se aplicó una tasa de descuento de 5% para costos y beneficios. Todas las unidades monetarias de expresan en pesos colombianos. Los costos de tratamiento y de manejo de eventos adversos fueron estimados empleando bases de datos y tarifas oficiales en Colombia. Los resultados fueron testeados usando análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: En el subgrupo de población resistente (intolerante), los costos totales esperados libres de progresión por alternativa fueron: dasatinib $686.489.176 ($856.142.513) y nilotinib $649.821.920 ($740.202.096). Los años de vida libres de progresión ajustados por calidad para cada alternativa fueron: dasatinib 4,36 (5,67) y nilotinib 4,26 (4,97). La razón de costo efectividad incremental de dasatinib fue de $366.672.560 ($165.629.167), cifra superior a 3 veces el PIB per cápita de Colombia. Estos resultados son robustos ante la incertidumbre de los parámetros del modelo. El análisis probabilístico con 10.000 simulaciones reveló que dasatinib tiene el 28,7 % (9 %) de probabilidad de ser costo efectiva.

Conclusión: El presente análisis sugiere que dasatinib como tratamiento de segunda línea no es una alternativa costo efectiva para el manejo de LMC y su inclusión en el plan de beneficios podría afectar la sostenibilidad financiera del sistema de salud colombiano.

Palabras Clave: Economía de la salud, costo efectividad, leucemia mieloide crónica.

Clasificación JEL: I18, D61, D81

Abstract

Objective: To test the cost-effectiveness of second-line treatments in patients who were diagnosed with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase.

Methods: A hybrid model (decision tree and markov) was designed to estimate the progression-free life years adjusted for quality of two strategies as a second line of treatment in patients with CML resistant or intolerant to imatinib: dasatinib (140 mg/day) compared to nilotinib (800 mg/day). The efficacy, safety and utility data were taken from published studies. The time horizon covers the life expectancy of the Colombian population. A discount rate of 5% was applied for cost and benefits. All monetary units are expressed in Colombian pesos. The costs of treatment and management of adverse events were estimated using databases and official tariffs in Colombia. The results were tested using deterministic and probabilistic sensitivity analyzes.

Results: In the resistant (intolerant) population subgroup, the total expected progression-free costs by alternative were: dasatinib $686,489,176 ($856,142,513) and nilotinib $649,821,920 ($740,202,096). The progression-free life years adjusted for quality for each alternative were: dasatinib 4.36 (5.67) and nilotinib 4.26 (4.97). The incremental cost effectiveness ratio of dasatinib was $366,672,560 ($165,629,167), more than 3 times the GDP per capita of Colombia. These results are robust to the uncertainty of the parameters of the model. The probabilistic analysis with 10.000 simulations revealed that dasatinib has 28.7% (9%) probability of being cost-effective.

Conclusion: The present analysis suggests that dasatinib as a second line treatment is not a cost-effective alternative for the management of CML and its inclusion in the benefit plan could affect the financial sustainability of the Colombian Health System.

Keywords: Health economics, cost-effectiveness, chronic myeloid leukemia.

JEL Classification: I18, D61, D81

Contenido

1. Introducción 1
2. Planteamiento del problema 3
3. Objetivo 5
3.1. Objetivo general 5
3.2. Objetivos específicos 5
4. Antecedentes 5
5. Marco teórico 8
5.1. Economía de la salud en el marco de la Teoría del Bienestar Ampliado 8
5.2. Evaluaciones económicas en salud 11
5.2.1. Análisis de minimización de costos (AMC) 12
5.2.2. Análisis costo-beneficio (ACB) 12
5.2.3. Análisis costo-efectividad (ACE) 12
5.2.4. Análisis costo-utilidad (ACU) 13
6. Metodología 14
6.1. Evaluación económica 14
6.1.1. Problema de decisión 14
6.1.1.1. Población objetivo 15
6.1.1.2. Intervenciones 15
6.1.1.3. Comparadores 15
6.1.1.4. Desenlaces y valoración 15
6.1.2. Horizonte temporal 16
6.1.3. Perspectiva 16
6.1.4. Tasa de descuento 17
6.1.5. Costos 17
6.1.6. Modelo farmacoeconómico 19
6.1.7. Supuestos 21
6.1.8. Parámetros del modelo 21
6.1.9. Análisis de costo-efectividad 25
6.1.10. Análisis de sensibilidad 26
6.1.10.1. Análisis de sensibilidad determinístico 27

6.1.10.2. Análisis de sensibilidad probabilístico 27
6.1.11. Valor esperado de la información perfecta (VEIP) 28
7. Resultados 28
8. Discusión 34
9. Conclusiones 38
Fuente de financiación 40
Declaración conflicto de intereses 40
Referencias 41
Anexos 50

Lista de tablas

Tabla 1. Costos empleados en la evaluación económica 19
Tabla 2. Comparaciones efectividad (población resistente) 22
Tabla 3. Comparaciones efectividad (población intolerante) 22
Tabla 4. Comparaciones eventos adversos 23
Tabla 5. Parámetros incluidos en el modelo 24
Tabla 6. Utilidades empleadas en la evaluación económica 25
Tabla 7. Análisis de costo efectividad incremental 29

Lista de figuras

Figura 1. Esquema Modelo de Markov 20
Figura 2. Plano de costo efectividad (población resistente) 29
Figura 3. Plano de costo efectividad (población intolerante) 29
Figura 4. Diagrama de tornado (resistentes) 30
Figura 5. Diagrama de tornado (intolerantes) 30
Figura 6. Diagrama de dispersión – Elipse de confianza (resistentes) 31
Figura 7. Diagrama de dispersión – Elipse de confianza (intolerantes) 32
Figura 8. Curvas de aceptabilidad (resistentes) 32
Figura 9. Curvas de aceptabilidad (intolerantes) 33
Figura 10. Valor esperado de la información perfecta (resistentes) 33
Figura 11. Valor esperado de la información perfecta (intolerantes) 34

Lista de anexos

Anexo 1. Definición de desenlaces 50
Anexo 2. Estudios clínicos incluidos para extracción de datos de efectividad y eventos adversos 50
Anexo 3. Estimación de costos tratamiento de segunda línea 54
Anexo 4. Estimación de costos medicamentos de eventos adversos 55
Anexo 5. Estimación de costos de procedimientos para línea base (12 primeros meses de tratamiento) 56
Anexo 6. Estimación de costos anuales de procedimientos dada respuesta citogenética completa (RCC) 57
Anexo 7. Estimación de costos anuales de procedimientos dada respuesta citogenética parcial (RCP) 58
Anexo 8. Estimación de costos de procedimientos para el manejo de eventos adversos 59
Anexo 9. Costo dispositivos médicos eventos adversos 60

1. Introducción

Se espera que anualmente habrá en el mundo cerca de 14 millones de casos nuevos de cáncer y 8 millones de pacientes oncológicos fallecidos (Ferlay et al., 2012). El 60 % de los casos ocurre en países en vías de desarrollo que deben afrontar la carga creciente de enfermedades crónicas en un entorno colmado de deficiencias institucionales de salud pública y falta de equidad y eficiencia de los sistemas sanitarios que obstaculizan el acceso y la utilización de servicios de salud (Murillo et al., 2015); en América Latina, por ejemplo, a pesar de que la incidencia de cáncer es inferior en relación con Europa o Estados Unidos, la carga de mortalidad por neoplasias malignas es mayor como consecuencia de las barreras de acceso derivadas de las falencias propias de los países en vías de desarrollo (Goss et al., 2013).

En Colombia, entre el periodo 2003-2012, las neoplasias malignas ocuparon la tercera posición entre las principales causas de muerte en hombres (157.017 muertes) y la segunda posición en mujeres (162.310 muertes), que corresponden al 16,6 % del total de las defunciones (INC, 2017). Teniendo en cuenta que entre 2000 y 2020 la población colombiana aumentará un 26,3 % alcanzando un total esperado de 50,9 millones de habitantes, sumado al envejecimiento de la población (cantidad de individuos mayores de 65 años aumentará un 33 % para 2020 y se espera que en 2050 la proporción de este grupo etario pasará del 8 % al 17,5 % de la población total) y al incremento de la expectativa de vida, se espera un inminente aceleramiento de la incidencia de cáncer, de manera que de 71.000 casos nuevos anuales se proyecta que para 2035 esta cifra alcanzará los 150.000 casos nuevos por año, teniendo en cuenta que el riesgo de presentar alguna neoplasia maligna incrementa a partir de los 60 años (Murillo et al., 2015).

Este aumento esperado de la carga de cáncer ha motivado el desarrollo terapias dirigidas que son adoptadas como estándares de atención que han prolongado la supervivencia de los pacientes. No obstante, los costos promedio crecientes de atención como consecuencia de los elevados precios de fármacos y la ampliación de los tiempos de administración durante la terapia de mantenimiento (Mariotto, Yabroff, Shao, Feuer, & Brown, 2011), se traducen en un impacto sobre la sostenibilidad financiera del sistema de salud, planteando la necesidad de establecer estrategias y medidas que permitan optimizar el uso de los recursos (Murillo et al., 2015).

A partir de la promulgación de la ley 1438 de 2011 en la que se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) con el objetivo de implementar un modelo integral que brinde una oferta de servicios de calidad, incluyentes y equitativos para el mejoramiento de la salud; se plantea como iniciativa precursora del objetivo de la Ley, la necesidad de establecer una política farmacéutica, de insumos y dispositivos médicos. En 2012, se emite el documento de Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES) 155 que dicta los lineamientos de la Política Farmacéutica Nacional, dejando en evidencia el crecimiento desbordado del gasto farmacéutico (producto del aumento indiscriminado de recobros debido a prácticas inadecuadas de uso, inducción a la demanda, precios altos y márgenes de intermediación elevados) y planteando una serie de estrategias transversales entre las que se destaca la importancia de desarrollar instrumentos para la regulación de precios de medicamentos y monitoreo del mercado.

En respuesta a lo anterior, y según lo dicta la Ley Estatutaria 1751 de 2015, el Estado tiene la responsabilidad de proteger y garantizar el derecho fundamental a la salud, para lo cual, entre sus obligaciones, debe establecer políticas regulatorias para financiar de manera sostenible y eficiente los servicios de salud e intervenir el mercado de medicamentos, dispositivos e insumos en salud. De esta manera, el artículo 72 del Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018 establece como requisito para la expedición (o renovación) de registros sanitarios, a cargo del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la evaluación que desarrolle el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) a los medicamentos y dispositivos médicos previamente definidos por el MSPS y el precio que éste determine con base en dicha evaluación según criterios de aporte terapéutico y patrones de práctica clínica en Colombia.

Bajo este contexto, el Estado se enfrenta al reto de garantizar el derecho a la salud bajo una ajustada restricción presupuestaria que se ve considerablemente afectada principalmente por el precio de medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades de alto costo (como el cáncer) que, dada su condición de impacto sobre la salud de las personas y sobre la sostenibilidad financiera del sistema, son tecnologías susceptibles de ser seleccionadas por el MSPS para someterlas a un análisis de costo efectividad e impacto presupuestal.

Al no contar con una evaluación económica que compare los costos y beneficios de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) de segunda generación para el tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) bajo los criterios y especificaciones técnicas definidas por el IETS, el presente trabajo desarrolla un análisis de costo-efectividad para determinar la mejor alternativa en términos de eficacia, seguridad y costos esperados para el sistema de salud que aporte información relevante y funja como insumo en procesos de negociación y toma de decisiones.

2. Planteamiento del problema

El 15 % del total de leucemias registradas en adultos corresponden a LMC (O'Brien et al., 2009), lo cual, teniendo en cuenta que la incidencia estimada anual de leucemia en Colombia es de 1.256 y 1.217 casos para hombres y mujeres respectivamente (Pardo & Cendales, 2015), significaría un total aproximado de 371 casos nuevos anuales de LMC en Colombia. En relación con la mortalidad, se presentan alrededor de 148 defunciones por año cuya causa básica fue la LMC (Minsalud, 2016).

La LMC es un tipo de neoplasia mieloproliferativa que resulta de un error genético de las células mieloides inmaduras donde ocurre una translocación recíproca; en este proceso, el gen ABL perteneciente al cromosoma 9 se fusiona con el gen BCR (*Breakpoint Cluster Region*) del cromosoma 22. Al cromosoma 22 anormal, producto del proceso genético, se le conoce como cromosoma de filadelfia[1] (presente hasta en el 95% de los pacientes con LMC) y es portador del oncogén encargado de la producción de la proteína BCR/ABL que actúa como una tirosina quinasa encargada de acelerar el proceso de mitosis, favorecer la proliferación molecular y dificultar el proceso de producción de proteínas que impiden el paso de las células malignas al torrente sanguíneo (Daley, Van Etten, & Baltimore, 1990; Faderl et al., 1999; Giraldo, Ramírez, & Andrade, 2014).

El desarrollo de la enfermedad clínicamente se divide en tres fases: crónica, acelerada y blástica. En la primera de ellas, se suele diagnosticar al 90% de los pacientes, carece de

[1] Descubierto en 1960 por los científicos Peter Nowell y David Hungerford de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania y del Fox Chase Cancer Center respectivamente. Posteriormente (1973) Janet D. Rowley de la Universidad de Chicago fue quien asoció el proceso de translocación recíproca como el origen de la anormalidad.

manifestaciones clínicas importantes y tiene una media de duración de entre cuatro y seis años; la fase acelerada presenta una duración media de 18 meses o menos con aparición de sintomatología sistémica con alteraciones citogenéticas y en sangre periférica, además la respuesta al tratamiento es menos efectiva; finalmente, en la crisis blástica se presenta la mayor cantidad de síntomas (infecciones, sangrado, dolor abdominal y óseo, entre otros), los pacientes en esta etapa son los más resistentes al tratamiento y la enfermedad actúa similar a una leucemia mieloide aguda con una progresión mucho más rápida y mortal (Chávez, Ayala, & Mayani, 2009; Giraldo et al., 2014; Morales, Cardenas, Valencia, Ribón, & Manrique, 2010; NCCN, 2016).

Las opciones de inmunoterapia y quimioterapia disponibles para el tratamiento de LMC no ofrecen una respuesta de curación definitiva; el trasplante de médula ósea, a pesar de ofrecer una cura, cuenta con limitantes en relación con la disponibilidad de donante, riesgos altos debido a toxicidad y requisitos estrictos para la selección de pacientes susceptibles al trasplante (Orozco et al., 2010). Entre las alternativas para el control de la enfermedad se encuentran interferón alfa e hidroxiurea. Este último no ha mostrado evidencia de evitar progresión de la enfermedad (Reksodiputro et al., 2010) y la efectividad del primero está condicionada por el tiempo de duración de la fase crónica además de presentar mayor toxicidad (Hagop Kantarjian et al., 2007).

Los medicamentos inhibidores de tirosina quinasa surgen como alternativa entre las estrategias de terapia dirigida, encargándose de eliminar progresivamente las células portadoras del oncogén responsable de la producción de la proteína BCR/ABL. Entre los tratamientos con TKI, imatinib[2] fue el primer fármaco para el tratamiento de primera línea en casos de LMC y la evidencia sugiere que los pacientes sometidos a terapia con imatinib se mantienen libres de síntomas durante al menos 10 años (Rogers et al., 2012). Sin embargo, cerca del 40 % de los pacientes tratados con imatinib en primera línea presentan falla o intolerancia al tratamiento, escenario en el cual se recomienda utilizar alguno de los TKI de segunda generación, dasatinib o nilotinib (Minsalud, Colciencias, & INC, 2017).

[2] Medicamento bajo el nombre comercial Glivec declarado de interés público por parte del MSPS el 16 de junio de 2016, lo que instó a la modificación de la metodología utilizada para el cálculo del precio máximo de venta y reduciéndolo a 206,42 pesos por miligramo, significando una reducción del 44 % respecto al precio autorizado anteriormente por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los TKI de segunda generación no se encuentran incluidos dentro de la cobertura del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (Unidad de Pago por Capitación) (Minsalud, 2017), generando una barrera de acceso y siendo objeto de recobros que impactan considerablemente los recursos disponibles de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES). En este sentido, y teniendo en cuenta la importancia de variables de eficacia, seguridad, eventos adversos y la práctica clínica, la elección de tratamiento para LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib será evaluada bajo criterios de eficiencia económica.

3. Objetivo

3.1. Objetivo general

- Evaluar la relación costo-efectividad de los tratamientos de segunda línea en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica, resistentes o intolerantes a imatinib, en fase crónica.

3.2. Objetivos específicos

- Desarrollar un modelo farmacoeconómico que represente el curso clínico de los pacientes sometidos a los TKI de segunda generación.
- Estimar los costos del tratamiento para cada una de las alternativas incluidas en el modelo.
- Calcular los años de vida libre de progresión derivados del uso de los TKI de segunda generación.
- Realizar un análisis incremental y de sensibilidad (determinístico y estocástico) sobre cada una de las alternativas para el tratamiento en segunda línea de leucemia mieloide crónica.

4. Antecedentes

Se revisaron bases de datos como EMBASE, Pubmed, Econlit, Centre for Reviews and Dissemination (CDR) y Scielo para identificar evaluaciones económicas publicadas de las cuales se puedan extraer métodos utilizados, modelos de decisión, supuestos empleados,

limitaciones y resultados obtenidos para guiar el desarrollo de la presente evaluación económica.

Por su parte (Hoyle, Rogers, Moxham, Liu, & Stein, 2011) desde la perspectiva del servicio de salud de Reino Unido utilizando un modelo de Markov modificado, donde el número de pacientes en cada estado de salud se determina directamente a partir de las curvas de supervivencia, calculó la progresión de la enfermedad y la efectividad de los tratamientos medida en años de vida ajustados por calidad. Los resultados muestran que se producen 7,84 y 7,63 unidades de para dasatinib y nilotinib respectivamente en los pacientes resistentes a imatinib; los pacientes intolerantes a imatinib reportaron 8,46 y 7,4 unidades de efectividad para dasatinib y nilotinib respectivamente. Dasatinib fue la alternativa más costosa. La relación de costo efectividad incremental indica que dasatinib no es costo efectiva al ser comparada con un umbral de £30.000.

En Tailandia, desde la perspectiva social se llevó a cabo un análisis de costo utilidad del uso de dasatinib (100 mg/día) o nilotinib (800 mg/día) en pacientes LMC en fase crónica resistentes a imatinib. Se construyó un modelo de Markov con 5 estados de salud (fase crónica con respuesta citogenética completa, fase crónica sin respuesta citogenética completa, fase acelerada, fase blástica y muerte).Los parámetros de efectividad se sintetizaron con una revisión sistemática y los datos de preferencias entre estados de salud fueron tomados de la herramienta European Quality of Life–5 Dimensions específicamente para la población tailandesa; se calculó la relación de costo efectividad incremental, se contrastó con 1 PIB per cápita para determinar la costo efectividad de los tratamientos y se realizaron análisis de sensibilidad de una vía y probabilísticos. Los resultados indican que dasatinib produce 12,87 años de vida ganados (0,16 superior a nilotinib) que ajustados por calidad representan 8,72 años de vida ganados (en este caso, nilotinib es superior en efectivad por 0,44 unidades de efectividad); se concluye que el tratamiento con dasatinib resulta ser más rentable que nilotinib (Kulpeng, Sompitak, Jootar, Chansung, & Teerawattananon, 2014).

Para pacientes chinos se desarrolló un modelo de Markov utilizando datos de efectividad clínica (tasas de respuesta citogenética), utilidad, costos e impacto del Programa de Asistencia al Paciente (PAP) (anualmente los pacientes pagan 3 meses los TKI y los restantes

9 son subsidiados por el Estado Chino) para evaluar la costo efectividad de dasatinib (100 mg/día) en comparación con dosis altas de imatinib (600 y 800 mg/día) y nilotinib (800 mg/día) en pacientes chinos diagnosticados con LMC resistentes a imatinib. Se espera que el tratamiento con dasatinib produzca una efectividad incremental medida en años de vida ajustados por calidad de 3,64, 0,59 y 0,15 en comparación con imatinib 600 mg/día, imatinib 800 mg/día y nilotinib respectivamente. Nilotinib resulta siendo una alternativa dominada al ser más costosa y menos efectiva (incluso desarrollando los análisis de sensibilidad en una sola vía) y se concluye que si la población está adherida al PAP es probable que dasatinib sea una estrategia costo efectiva (Wu, Liu, Li, Lin, & Zhong, 2017)

En Estados Unidos, desde la perspectiva del pagador comercial, se desarrolló un modelo de Markov con cinco estados de salud (TKI en segunda línea fase crónica, TKI tercera línea fase crónica, fase crónica pos-TKI, fases avanzadas y muerte). El promedio de razón de costo efectividad incremental por año de vida ganado ajustado por calidad para las secuencias que inician con dasatinib frente a nilotinib es de US $170.000 y US $160.000 para los pacientes resistentes e intolerantes a imatinib respectivamente (Whalen et al., 2015). Se concluye que el uso de dasatinib se asocia con mayor supervivencia y calidad de vida en comparación con nilotinib principalmente por las tasas más altas de respuesta citogenética.

(Li et al., 2016) utilizó cuatro estados de salud (fase crónica en tratamiento, fase crónica posterior a interrupción, fases acelerada y blástica y muerte) en un modelo de Markov para calcular la relación de costo efectividad de los tratamientos de segunda línea (nilotinib vs dasatinib) en pacientes LMC resistentes o intolerantes a imatinib desde la perspectiva del tercer pagador en Estados Unidos. Se utilizaron modelos de supervivencia paramétrica para extrapolar los resultados más allá del periodo de estudio, los costos del tratamiento y eventos adversos se tomaron de la literatura y bases de datos disponibles públicas. Datos de utilidad fueron tomados de la literatura. Se utilizó un horizonte temporal asociado a la expectativa de vida. Se concluyó que dasatinib es una estrategia dominante pues se asocia con una mejor esperanza de vida y menores costos en comparación con nilotinib.

En el contexto nacional, el MSPS en el desarrollo de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, condujo un estudio de costo efectivada de los TKI (imatinib, dasatinib y

nilotinib) como tratamientos de primera línea en LMC, concluyendo que imatinib es la alternativa más costo efectiva para Colombia y que los TKI de segunda generación deben ser usados como tratamientos de segunda línea en pacientes que progresen a imatinib o se vuelvan resistentes (Minsalud et al., 2017).

Para el tratamiento de segunda línea, Colombia y Venezuela cuentan con una evaluación económica adaptada del trabajo original del Consorcio de Economía de la Salud de York, que comparó dasatinib en dosis de 100 mg/día y 140 mg/día con el uso de 800 mg/día de nilotinib e imatinib en cada fase de la LMC; como desenlace se utilizaron los años de vida ajustados por calidad y se descontaron costos y beneficios a una tasa del 3,5 %. Dasatinib muestra índices de costo efectividad más bajos en cada una de las fases de la enfermedad como consecuencia del aumento en los beneficios, lo cual sugiere un mayor uso de recursos (Orozco et al., 2010). A pesar de tener un estudio de referencia para Colombia, éste no fue conducido por el protocolo emitido para el manejo de pacientes con LMC en Colombia (Minsalud et al., 2017) y no cuenta con los respectivos análisis de sensibilidad determinísticos y estocásticos para establecer la robustez de los resultados.

5. Marco teórico

5.1. Economía de la salud en el marco de la Teoría del Bienestar Ampliado

La teoría económica convencional está ligada al principio de escasez, promoviendo el desarrollo de procesos de asignación eficiente de los recursos mediante la valoración de los costos y beneficios de múltiples alternativas que guían la toma de decisiones. El objetivo de eficiencia en salud, que describe la relación existente entre los resultados obtenidos y los recursos utilizados, tiene implicaciones sobre el bienestar de la sociedad donde las decisiones de distribución de los recursos escasos incorporan criterios éticos y de justicia (Chicaíza, Gamboa, & García, 2011; Ortún, 1992).

La teoría económica del bienestar busca proporcionar un marco ético para hacer declaraciones sobre estados del mundo socialmente preferibles a otros (Boadway & Bruce, 1984), para lo cual configuró inicialmente el termino de eficiencia mediante el desarrollo de la doctrina utilitarista de Jeremy Bentham (1789), quien afirma que “todo acto humano, norma o institución, deben ser juzgados según la utilidad que tienen, esto es, según el placer

o sufrimiento que producen en las personas"; de manera que, la asignación de los recursos debía ser evaluada a partir de la medición de la utilidad que se desprendía de los procesos de decisión y, en términos agregados del bienestar social, se concentró en el enfoque de la suma de utilidades individuales para determinar la eficiencia, esto es, que algo es bueno colectivamente si es bueno para la mayoría de los individuos (Harsanyi, 1987). Sin embargo, las comparaciones interpersonales de acuerdo con la valoración de las alternativas en el enfoque utilitarista implican la asignación de números reales al placer y el sufrimiento, variables con componentes subjetivos que dificultan su medición y traslada esta debilidad al análisis de los resultados.

Las limitaciones entorno a las comparaciones interpersonales del enfoque utilitarista condujeron a la teoría del bienestar a encuadrar la eficiencia bajo el criterio de optimalidad de Pareto, escenario en el que no es posible mejorar la situación de un agente sin desmejorar a otro. Bajo esta perspectiva, los intentos por construir una función de bienestar socialmente aceptada está sujeta a la agregación de preferencias individuales que no es posible alcanzar sin que se acuda a una posición dictatorial (Arrow, 1963a).

Los dos enfoques de la teoría del bienestar (utilitarista y paretiano), a pesar de tener aportes teóricos diferenciales, de desenvuelven entorno al concepto de utilidad que se ha desarrollado y aplicado tanto en la teoría normativa como positiva de la economía, pero su significado y medición han sido siempre un tema de discusión (Van Praag, 1993). De acuerdo con Cohen (1990) y partiendo de los adelantos teóricos en la teoría del bienestar, a la utilidad se le asocian dos formas distintivas: *satisfacción de preferencia*, estableciendo valoraciones a diferentes estados bajo un ordenamiento de canastas de bienes; y *hedonista*, que supone un estado de conciencia deseable (disfrute de la felicidad o el placer) y es vista como una transformación monótona del concepto de bienestar (Ferrer-i-carbonell & Frijters, 2004).

Del marco neoclásico predominante resaltan cuatro principios clave (Hurley, 2000):i) utilidad (los individuos maximizan racionalmente su bienestar partiendo de un ordenamiento de sus preferencias), ii) soberanía individual (los individuos son los únicos jueces que deciden lo que más contribuye a su utilidad), iii) consecuencialismo (la utilidad proviene de los resultados del comportamiento individual) y iv) *bienestarismo* (la bondad de los estados de preferencia se mide únicamente sobre la base de la utilidad lograda por los individuos).

Estos principios, argumenta Sen (1993), limitan el espacio evaluativo de los resultados dado que se concentran en evaluar el bienestar social de acuerdo a un nivel de utilidad derivado exclusivamente del consumo de bienes y servicios de carácter individual que, desde la perspectiva paretiana, eluden ominosamente el origen de las preferencias dejando a un lado valoraciones bajo argumentos éticos y de equidad (Brouwer, Culyer, van Exel, & Rutten, 2008).

Sen (1979) argumenta que la utilidad debería ser reemplazada por una visión más amplia que contemple la calidad de la utilidad, las capacidades y características de los individuos (felicidad, libertad, salud, honestidad, entre otras) para dar par paso a una concepción ampliada del bienestar que además de contemplar incrementos en la utilidad derivada del consumo, permita incluir información intrínseca de los individuos y de la forma en que éstos se relacionan entre sí (A J Culyer, 1989). Así, el bienestar ampliado no limita su objeto de estudio a la utilidad en su representación estricta, incorporando factores determinantes en la toma de decisiones donde la valoración de los resultados, alejándose de una visión solipsista, amplía su espectro hacia una muestra representativa de la sociedad o del tomador de decisiones, ponderando consideraciones éticas y de equidad para llevar a cabo comparaciones interpersonales (Brouwer et al., 2008).

Desde el enfoque del bienestar ampliado, la salud como producto final es la variable objetivo que se pretende maximizar, las tecnologías en salud (variables a maximizar desde el enfoque tradicional del bienestar) desempeñan el papel de productos intermedios de carácter titular de los cuales se puede obtener un incremento en el nivel de salud (Ortún, 1992) y la asignación de los recursos debe caracterizarse por el principio de igualitarismo específico, es decir, que es intolerable considerar la capacidad de pago de los individuos como variable excluyente de consumo (Anthony J. Culyer, 1991); advirtiendo que en el sector salud la toma de decisiones se lleva a cabo en un campo que abarca no solo teoría económica sino también teoría clínica y epidemiológica para definir los mecanismos de producción, distribución, consumo y financiamiento de los servicios de salud teniendo en cuenta factores de eficiencia, eficacia y resultados en función del costo y calidad de vida (Herrera et al., 2002).

5.2. Evaluaciones económicas en salud

Los primeros trabajos en el campo de la economía de la salud se desarrollaron a principios de la década de 1970, caracterizándose por utilizar instrumentos y enfoques tradicionales propios del análisis económico orientado a las cuestiones de oferta y demanda, donde estudios empíricos consideraron variables de precio e ingreso como herramientas dominantes en el análisis (Phelps, 1995). La investigación económica seminal entorno a la atención en salud se desentendió de características intrínsecas de este mercado descritas por Arrow (1963); soslayando la importancia de las instituciones, la prestación de servicios sin fines de lucro, los seguros de salud, el papel de médicos y proveedores y el factor de incertidumbre como rasgo fundamental en la toma de decisiones en salud.

La teoría económica explica que cuando el total de oferentes quiere suplir las necesidades del total de compradores (y éstos están dispuestos a comprarles) se considera un equilibrio de mercado asumiendo que dicho estado se alcanza sin la necesidad de regulaciones e intervenciones institucionales; bajo esta consideración de intervención nula en mercados competitivos, no habría necesidad de desarrollar evaluaciones económicas (Brazier, Ratcliffe, Salomon, & Tsuchiya, 2007). Sin embargo, al considerar la salud como derecho fundamental y la necesidad de asignar los recursos eficientemente, la implementación de evaluaciones tecnológicas en salud (HTA, por sus siglas en inglés) fungen como instrumento para llevar a cabo análisis comparativos entre alternativas en términos de costos y consecuencias (Michael Drummond, O'Brien, Stoddart, & Torrance, 1997), basándose en el criterio de marginalidad del análisis microeconómico interpretado como el costo adicional de producir una unidad de resultado en salud (Faria & Mejía, 2014).

Las HTA generan información para que tomadores de decisiones valoren las consecuencias de la adopción de tecnologías sanitarias involucrando factores de eficacia, efectividad, seguridad, eficiencia, resultados en salud y costo-efectividad; considerando criterios éticos, de impacto presupuestal, sociales y legales (Sullivan et al., 2014). Por tanto, la evaluación económica de alternativas sanitarias se convierte en una herramienta para el diseño e implementación de políticas públicas que confluyan en un mejor bienestar social en la que es fundamental la evaluación de la efectividad clínica (Anthony J. Culyer et al., 1978).

Existen cuatro tipos de evaluaciones económicas en salud que se diferencian entre sí de acuerdo con la forma en que se valoran las consecuencias de las tecnologías sanitarias (Michael Drummond et al., 1997):

5.2.1. Análisis de minimización de costos (AMC)

Evaluación económica considerada de tipo parcial dado que la comparación se hace únicamente en términos monetarios y el criterio de decisión se limita a la alternativa menos costosa. El AMC se encuentra sujeto a controversias debido a que su desarrollo asume que no existen diferencias estadísticamente significativas, a pesar del factor de incertidumbre, en los resultados clínicos (eficacia y seguridad) de las tecnologías evaluadas (Dilla & Sacristán, 2006).

5.2.2. Análisis costo-beneficio (ACB)

Los resultados en salud son medidos en términos monetarios. Un primer acercamiento de los ACB a la valoración de los resultados en salud utilizó el enfoque del *capital humano,* midiendo los beneficios en función de mejoras en la productividad a través de los salarios. Este enfoque es objeto de críticas puesto que en el mercado laboral subsisten desigualdades e inequidades que no reflejan con precisión la productividad marginal del trabajo; además, no captura los beneficios de aquellos individuos en situación de paro. Las limitaciones procedentes del enfoque del *capital humano* han conducido los ACB hacia la medición de la disposición a pagar por determinadas mejoras del estado de salud o de la compensación monetaria necesaria para que se acepte un estado de salud peor, mediante el uso de métodos de *preferencias reveladas* y *valoración contingente* (Michael Drummond et al., 1997; Puig-Junoy, Pinto-Prades, & Ortún-Rubio, 2001; Zárate, 2010).

Los ACB son poco utilizados debido a que los instrumentos disponibles no logran captar la heterogeneidad de los individuos, con disparidades de ingreso, perfil de riesgo y preferencias, lo que dificulta la valoración monetaria de los resultados en salud (Puig-Junoy et al., 2001).

5.2.3. Análisis costo-efectividad (ACE)

En la implementación de evaluaciones económicas en salud no siempre es adecuado medir la efectividad de las alternativas sanitarias en términos pecuniarios, por lo que se ha

considerado que éstos sean expresados en unidades naturales (mortalidad evitada, reducción de morbilidad, años de vida ganados, etc.) surgiendo así los ACE.

Los ACE son los instrumentos más utilizados en evaluaciones económicas en salud (siempre y cuando exista acuerdo en términos de bondad de ajuste en la medición de los resultados) (Parada, Taborda, & Chicaíza, 2013), consolidándose un generador de información relevante para la toma de decisiones en salud en países líderes como Australia, Canadá, Suecia y Reino Unido (Eichler, Kong, Gerth, Mavros, & Jönsson, 2004) a pesar de que las valoraciones son de corte unidimensional, lo que dificulta la selección del desenlace más representativo de la intervención y limitando la comparación con el conjunto de tecnologías sanitarias para la asignación eficiente de los recursos que maximice el bienestar social (Zárate, 2010).

5.2.4. Análisis costo-utilidad (ACU)

El análisis costo utilidad es un tipo de evaluación económica multidimensional que define como resultado la cantidad como la calidad de vida producida o evitada por las tecnologías en salud (Zárate, 2010). En el ACU, la medición de los beneficios suelen expresarse en años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY por sus siglas en inglés), permitiendo evaluar alternativas que son dirigidas a distintos problemas de salud donde las decisiones de asignación presupuestaria se focalizan hacia donde se consiga el mayor número de AVAC, evitando la distribución de recursos en función de la capacidad de pago (Ortún, 1992); algunas variaciones de éste desenlace suelen representarse con los años de vida sana equivalentes (AVSE) o los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, DALY en inglés) (Drummond, 2004).

En el ámbito de la evaluación de tecnologías en salud, las utilidades son pesos de preferencias donde 1 corresponde a un estado de perfecta salud y 0 la muerte. Los métodos utilizados para obtener las ponderaciones de calidad de vida comúnmente son el juicio de expertos, escala visual análoga, intercambio temporal (TTO, por sus siglas en inglés), apuesta estándar e intercambio de personas (Torrance, 1986); con ayuda de instrumentos basados en entrevistas genéricas como la escala de calidad de vida EQ-5D del grupo EuroQol y el cuestionario en forma corta de 36 ítems (SF-36) y el HUI-3 (Furlong, Fenny, Torrance, & Barr, 2001).

Aunque el análisis costo utilidad ha sido objeto de críticas conceptuales, con respecto a la forma de medir la utilidad e incorporarla en la evaluación económica de tecnologías en salud (Drummond et al., 2001) los AVAC constituyen un avance importante en los métodos de evaluación de tecnologías al proveer un marco homogéneo de comparación en el proceso de elección de tecnologías salud (Moreno, Mejía, & Castro, 2014)

6. Metodología

El diseño de la evaluación económica está en concordancia (pero no atado, sin que los resultados pierdan robustez) con los lineamientos contenidos en el *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud* (Moreno et al., 2014), resaltando que el diseño metodológico estuvo acompañado por expertos clínicos del Hospital Militar Central de Bogotá que contribuyeron desde sus áreas temáticas para consolidar un estudio de calidad, de manera que las conclusiones permitan una discusión efectiva para la toma de decisiones en torno a las necesidades de salud de la población colombiana.

6.1. Evaluación económica

El establecimiento de diferencias significativas en términos de efectividad y toxicidad carece de un soporte concluyente por el factor intrínseco de incertidumbre de los parámetros, de manera que el enfoque analítico de una evaluación económica se debe concentrar en estimar la densidad conjunta de las diferencias de costo y efectividad, cuantificando la incertidumbre con análisis incrementales de costo-efectividad y llevando a cabo los respectivos análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos, presentando resultados con diagramas de dispersión y curvas de aceptabilidad (Andrew H Briggs & O'Brien, 2001).

Debido a lo expuesto, la evaluación económica para comparar los tratamientos de segunda línea en pacientes con LMC será del tipo ACE.

6.1.1. Problema de decisión

El problema de decisión planteado ha sido expuesto mediante la siguiente pregunta de investigación económica diseñada en el marco de la estrategia PICO (población, intervención, comparador, outcomes (desenlaces)):

¿Cuál es la costo efectividad de dasatinib comparado con nilotinib para pacientes adultos diagnosticados con leucemia mieloide crónica, en fase crónica, resistentes o intolerantes a dosis estándar de imatinib?

A continuación, se describen cada uno de los componentes de la estrategia:

6.1.1.1. Población objetivo

Pacientes adultos diagnosticados con leucemia mieloide crónica, en fase crónica, resistentes o intolerantes al tratamiento de primera línea con imatinib.

Teniendo en cuenta que la respuesta al tratamiento difiere en relación con las características de la población, la evaluación económica contempla un análisis de subgrupos diferenciando los pacientes de acuerdo con la causal de suspensión del tratamiento de primera línea: resistencia o intolerancia a dosis estándar de imatinib.

6.1.1.2. Intervenciones

- Dasatinib (140 mg al día).

Aunque ponatinib está recomendado para el tratamiento de la población objetivo definida (Minsalud et al., 2017), no se tiene en cuenta como tecnología intervención puesto que no se encuentra dentro del listado único de medicamentos vigentes (INVIMA, 2017).

No se contempla imatinib en dosis altas como tecnología intervención dado que la GPC del MSPS recomienda que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con imatinib sean cambiados a inhibidores de segunda generación (nilotinib, dasatinib, ponatinib) si presentan falla o intolerancia al tratamiento (Minsalud et al., 2017).

6.1.1.3. Comparadores

- Nilotinib (800 mg al día).

6.1.1.4. Desenlaces y valoración

Los resultados de la evaluación económica se expresaron en años de vida ganados (AVG) libres de progresión ajustados por calidad.

6.1.2. Horizonte temporal

Se estableció un horizonte temporal que abarca la expectativa de vida de la población colombiana proyectada a 2020 que corresponde a 76 años de edad (DANE, 2007), periodo en el cual se esperan encontrar diferencias en términos de costos y resultados clínicos asociados al uso de los TKI de segunda generación incluidos en el análisis.

6.1.3. Perspectiva

Se refiere a la identificación del agente que promueve el estudio y que utiliza los resultados del análisis para mejorar sus objetivos. La definición de una perspectiva es relevante en una evaluación económica dado que influye en la determinación de los costos y resultados de efectividad que se incluyen en el análisis (Gimeno, Rubio, & Tamayo, 2012; Muennig, 2008).

Dado que la economía del bienestar estudia la relación entre los recursos y beneficios obtenidos para la sociedad, la perspectiva del estudio será la del sistema de salud colombiano con la intención de orientar los resultados a la generación de información relevante para la maximización de la salud de la población, en concordancia con el cumplimiento de funciones a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social (Decreto 4107, 2011):

- Formular, adoptar y evaluar la política farmacéutica, de medicamentos, de dispositivos, de insumos y tecnología biomédica, y establecer y desarrollar mecanismos y estrategias dirigidas a optimizar la utilización de los mismos.
- Establecer los mecanismos para adelantar negociaciones de precios de medicamentos, insumos y dispositivos médicos.
- Realizar los estudios y el análisis de viabilidad, estabilidad y equilibrio financiero de los recursos asignados a la salud y promoción social a cargo del Ministerio.
- Apoyar la definición del Plan de Beneficios de los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud y en el diseño de la metodología para su actualización.
- Definir las estrategias que permitan gestionar y racionalizar el impacto de las prestaciones no incluidas en el Plan de Beneficios, en el marco del aseguramiento en salud.

6.1.4. Tasa de descuento

El análisis comparativo de alternativas sanitarias se hace en un momento determinado del tiempo, que usualmente es el presente, lo que sugiere que es importante considerar el factor temporal que ajuste los costos y desenlaces que no ocurran en el presente (Michael Drummond et al., 1997). Lo anterior es importante dado que los individuos valoran los beneficios en el presente de manera diferente a como los valora en el futuro, donde existe una tasa positiva de preferencia temporal (Faria & Mejía, 2014).

Se utilizó la fórmula de descuento al valor actual del dinero como herramienta para evaluar costos y desenlaces que no se efectúan en el presente:

$$Valor\ actual = \frac{valor\ futuro}{(1+i)^n}$$

Donde i representa la tasa aplicable para el descuento y n la cantidad de periodos.

Se utilizó una tasa de descuento para el caso base del 5% anual para los costos y desenlaces de efectividad, tasa que es utilizada frecuentemente artículos publicados de evaluaciones económicas en salud. El análisis de sensibilidad definió un rango de 0 % - 10 % para el cubrimiento de los posibles escenarios que generan incertidumbre (Moreno et al., 2014).

6.1.5. Costos

En evaluaciones económicas en salud el proceso de costeo se propone para valorar el uso de recursos necesarios en función de lograr un nivel de desenlaces en salud para realizar la comparación entre tecnologías (M Drummond, 2001; Faria & Mejía, 2014). Los TKI de segunda generación tienen el objetivo primario de evitar la progresión de la enfermedad (Abbott, 2012), por lo que para la presente evaluación económica se propuso como medida de desenlace los AVG libres de progresión ajustados por calidad. Así, los costos incluidos son aquellos recursos necesarios en la implementación y uso de las tecnologías para evitar que un paciente con LMC en fase crónica, bajo el esquema de tratamiento de segunda línea con TKI de segunda generación, progrese a fases acelerada o blástica, estadios de la enfermedad que sugieren un cambio hacía tratamientos de tercera línea (Baccarani et al., 2013; Minsalud et al., 2017) que comprometen recursos que no hacen parte de la función de

costos de la presente evaluación económica de acuerdo al desenlace en salud seleccionado (AVG libres de progresión ajustados por calidad) para comparar los beneficios de las tecnologías de interés.

La estimación de los costos siguió la metodología de *Microcosteo* bajo la estructura *caso tipo* (no se tuvieron en cuenta costos indirectos e intangibles) (Faria & Mejía, 2014) guardando correspondencia con la perspectiva del sistema de salud colombiano y el horizonte temporal definido. La identificación y cuantificación de los eventos generadores de costo fueron estimados con base en guías de práctica clínica (Baccarani et al., 2013; Minsalud et al., 2017) y opinión de los expertos clínicos del Hospital Militar Central de Bogotá (6 expertos de la especialidad de hematología y oncología clínica; 2 de ellos residentes de la institución).

En la valoración monetaria[3] de procedimientos se utilizó el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS, 2001) con un incremento del 30 % para el caso base, los valores mínimo y máximo del análisis de sensibilidad se incrementaron 25 % y 48 % respectivamente. La extracción de información de precios de medicamentos fue realizada desde la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, con previa verificación de registros vigentes del INVIMA, tomando como referencia las ventas por el canal institucional a laboratorios; los precios corresponden al promedio ponderado por el número de unidades reportadas. Para medicamentos regulados, el valor máximo corresponde al precio reportado en las circulares emitidas por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM).

La valoración de dispositivos médicos, tanto para el caso base como para los valores máximo y mínimo del análisis de sensibilidad, fue incluida de acuerdo con la información suministrada por el departamento de costos del Hospital Militar Central de Bogotá

En la Tabla 1 se resume el resultado de la estimación de costos para la evaluación económica y en los anexos 3-9 se muestra el proceso en detalle.

[3] Los precios fueron actualizados a 2018 de acuerdo con el Índice de Precios al Consumidor (IPC) reportado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)

Tabla 1. Costos empleados en la evaluación económica

Tecnología	Caso base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico (Distribución Lognormal)		Fuente
		Mínimo	Máximo	μ	σ	
Costo primer año de tratamiento (fase de clasificación respuesta citogenética)						(CNPMDM, 2017; ISS, 2001; SISMED, 2017)
Nilotinib	$117.311.733	$110.929.967	$119.079.926	18,580	0,018	
Dasatinib	$121.474.668	$107.397.210	$138.907.151	18,615	0,064	
Costo trimestral segunda línea de tratamiento según RCC						(CNPMDM, 2017; ISS, 2001; SISMED, 2017)
Nilotinib	$29.358.463	$27.761.848	$29.804.739	17,195	0,018	
Dasatinib	$30.399.197	$26.878.659	$34.761.545	17,230	0,064	
Costo trimestral segunda línea de tratamiento según RCP						(CNPMDM, 2017; ISS, 2001; SISMED, 2017)
Nilotinib	$30.577.232	$28.933.741	$31.192.260	17,236	0,019	
Dasatinib	$31.617.966	$28.050.551	$36.149.066	17,269	0,063	
Costo manejo de eventos adversos						(CNPMDM, 2017; ISS, 2001; SISMED, 2017)
Trombocitopenia	$1.330.361	$1.279.193	$1.514.565	14,101	0,042	
Neutropenia	$1.155.948	$954.892	$1.422.910	13,960	0,100	
Derrame Pleural	$2.017.568	$1.939.969	$2.296.924	14,517	0,042	

6.1.6. Modelo farmacoeconómico

Los modelos de decisión son utilizados para sintetizar de manera sistemática y explícita la evidencia disponible acerca de la historia natural de la enfermedad, así como la eficacia, riesgos, costos y relación de costo efectividad de las intervenciones sobre una población de interés (Siebert et al., 2012).

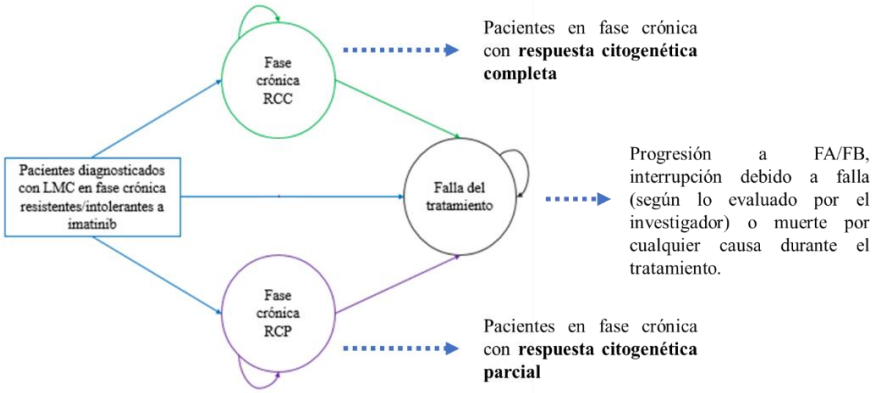
Los modelos de transición de estados son utilizados para la toma de decisiones en enfermedades crónicas o complejas, permitiendo incorporar cambios en los estados a través del tiempo (Muennig, 2008). Estos modelos estocásticos utilizan la incertidumbre como parte fundamental del cálculo de los resultados, simulando un sistema que cambia aleatoriamente entre diferentes estados de salud teniendo en cuenta las probabilidades y distribuciones de los hechos que ocurren por efecto del azar (Dilla & Sacristán, 2006). Para el desarrollo de modelos de transición de estados se recurre típicamente a un proceso de Markov, en el que los pacientes se enfrentan a la probabilidad de transición entre los diferentes estados de salud

de la enfermedad, calculando de esta manera la esperanza de vida media de una cohorte definida (Arnold, 2010).

Para la presente evaluación económica fue diseñado un modelo farmacoeconómico con base en una revisión de literatura (Marsh et al., 2014) que recoge los principales modelos de decisión utilizados para el análisis de costo efectividad en el tratamiento de LMC. Al tratarse de una condición de tipo crónico, los estudios adoptan el enfoque de modelos de cohorte de Markov. Dos estilos de estructura predominan entre los estudios: el primero, utiliza datos de supervivencia y los pacientes tienen la misma probabilidad de transición entre diferentes estados; y el segundo, contempla probabilidades de transición distinguiendo si los pacientes en fase crónica responden o no al tratamiento utilizando medidas sustitutas como el tipo de respuesta hematológica o citogenética teniendo en cuenta que la profundidad de la respuesta influenciará los resultados de supervivencia.

Teniendo en cuenta los criterios definidos para la evaluación económica y la disponibilidad de datos, el modelo presentado se circunscribe a simplificación del curso clínico de la enfermedad durante un tratamiento de segunda línea en fase crónica. La estructura contempla una fase inicial de clasificación de un año según tipo de respuesta citogenética y continúan con tratamiento de mantenimiento reproducido bajo un modelo de Markov en el que los pacientes ciclan trimestralmente en tres estados de salud (fase crónica RCC, fase crónica RCP y falla del tratamiento) hasta completar un periodo de 80 ciclos. La simulación fue llevada a cabo en el software TreeAge Pro® 2011.

Figura 1. Esquema Modelo de Markov



RCC: Respuesta citogenética completa; RCP: Respuesta citogenética parcial; FA: Fase acelerada; FB: Fase blástica.

Al modelo ingresan pacientes adultos diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica resistentes o intolerantes a dosis estándar de imatinib. Los pacientes que inician tratamiento de segunda línea son monitoreados para evaluar efectividad mediante pruebas de laboratorio hematológicas, citogenéticas y moleculares hasta completar 12 meses de tratamiento, corte temporal en el que los pacientes que responden al tratamiento son clasificados de acuerdo a la evaluación citogenética en subgrupos de respuesta óptima (fase crónica RCC) y de advertencia (fase crónica RCP) (Baccarani et al., 2013); continúan en el modelo bajo terapia dirigida hasta progresión a fase acelerada o blástica, falla según lo evaluado por el experto clínico, o muerte.

6.1.7. Supuestos

El modelo considera los siguientes supuestos:

- Ningún TKI aprobado para tratar LMC se considera curativo, por lo que el objetivo de la terapia en segunda línea se concentra en prevenir la progresión de la enfermedad (Abbott, 2012); se considera efectivo el tratamiento si un paciente logra respuesta citogenética completa o parcial dado que estos indicadores están correlacionados con la supervivencia libre de progresión (Lavallade et al., 2008).
- La edad media de diagnóstico de LMC es de 53 años (Apperley, 2014); aproximadamente los pacientes suspenden tratamiento con imatinib dentro de los 5 primeros años como consecuencia de respuesta insatisfactoria, resistencia o toxicidad (Lavallade et al., 2008; Lucas et al., 2008). El modelo asume que el tratamiento con imatinib tarda dos años en presentar resistencia o intolerancia, por lo que inician tratamiento de segunda línea a los 55 años.
- A pesar de que la probabilidad de ocurrencia de EA incluidos corresponde a la estimación acumulada en el periodo de tiempo de los estudios de referencia; aproximadamente el 95 % de los eventos adversos ocurren durante el primer año de tratamiento (Rochau et al., 2014), por lo que en la estructura del modelo estos son cuantificados en la fase inicial de clasificación de respuesta citogenética.

6.1.8. Parámetros del modelo

Los datos de tasa de respuesta citogenética (mayor, completa y parcial), sobrevida libre de

progresión y eventos adversos (Anexo 1) fueron extraídos de ensayos clínicos abiertos, multicéntricos y de un solo brazo (H. M. Kantarjian et al., 2007; HM Kantarjian et al., 2011; Mauro et al., 2008; Shah et al., 2010, 2014) (Anexo 2) incluidos en una revisión sistemática (Rogers et al., 2012) que fue sometida a revisión de calidad y validez por oncólogos y epidemiólogos del Hospital Militar Central de Bogotá.

Los eventos adversos (EA) fueron evaluados de acuerdo con el *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria v5.0.* (NCI, 2017) y se tuvieron en cuenta para el modelo los más frecuentes de grado 3/4 de tipo hematológico presentes en la fase crónica de la enfermedad durante el periodo de tiempo contemplado de los ensayos clínicos (H. M. Kantarjian et al., 2007; Mauro et al., 2008).

Para caracterizar la existencia de diferencias significativas en entre los dos grupos de población sobre datos de efectividad y eventos adversos que serán utilizados en el modelo farmacoeconómico, se calculó la razón de los Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

Tabla 2. Comparaciones efectividad (población resistente)

Comparación	OR	IC 95 %	
dasatinib vs nilotinib - (RCM)	1,04	0,67	1,61
dasatinib vs nilotinib - (RCC)	1,34	0,87	2,08
dasatinib vs nilotinib - (RCP)	0,54	0,26	1,11

Se determina que no hay diferencias significativas entre dasatinib y nilotinib para la respuesta citogenética mayor, completa y parcial (Tabla 2) en la población resistente al tratamiento de imatinib en primera línea.

Tabla 3. Comparaciones efectividad (población intolerante)

Comparación	OR	IC 95 %	
dasatinib vs nilotinib - (RCM)	1,43	0,64	3,21
dasatinib vs nilotinib - (RCC)	2,18	1,01	4,71
dasatinib vs nilotinib - (RCP)	0,29	0,06	1,33

Considerando el subgrupo de población intolerante al tratamiento de primera línea, se observa que no hay diferencias significativas entre dasatinib y nilotinib para la respuesta citogenética mayor, completa y parcial (Tabla 3).

Tabla 4. Comparaciones eventos adversos

Comparación	OR	IC 95 %	
dasatinib vs nilotinib - (trombocitopenia)	2,35	1,70	3,26
dasatinib vs nilotinib - (neutropenia)	2,45	1,77	3,39

Se establece que existen diferencias significativas en los eventos adversos más comunes (Tabla 4), concluyendo que dasatinib genera tasas más altas de toxicidad comparado con nilotinib.

El modelo farmacoeconómico planteado requiere un seguimiento continuo trimestral a partir de la clasificación según respuesta citogenética alcanzada, por lo que se requieren probabilidades de transición de los estados de salud: fase crónica RCC y fase crónica RCP, hacía el estado absorbente de falla del tratamiento. Sin embargo, los datos disponibles arrojan información de sobrevida libre de progresión que, si bien se ajustan a la definición del estado absorbente, corresponden a una cohorte fija durante un periodo de tiempo que no se ajusta temporalmente a los ciclos definidos en el modelo.

Para superar esta limitación planteada se acude a la transformación de esta probabilidad (riesgo de progresión) al marco de tiempo relevante. Cambiar el tiempo de la probabilidad puede hacerse mediante la transformación de ésta, a una tasa que represente el potencial instantáneo de cambio de la variable por unidad de cambio en función del tiempo y en seguida ajustar esta tasa a un riesgo de progresión asociado al tiempo requerido para el modelo, asumiendo que el evento ocurre a una tasa constante (Miller & Homan, 1994):

$$Tasa(r) = \frac{-ln(1-p)}{T}$$

$$Riesgo\ de\ progresión\ a\ falla\ de\ tto = 1 - exp^{(-rt)}$$

Donde p es el riesgo de progresión (1-PFS), T es el periodo de tiempo (en años) en el que se presenta la probabilidad de experimentar el cambio en el estado de salud y t es el periodo al cual se desea ajustar la tasa calculada, que para el modelo planteado corresponde a 0,25 años (medida trimestral).

La desviación estándar que resulta de un experimento cuya medición de la variable es de

corte dicotómico, donde 1 y 0 representan éxito y fracaso respectivamente, no puede ser utilizada para caracterizar los valores máximo y mínimo necesarios para el análisis de sensibilidad determinístico, por lo que se toma como referencia el intervalo de confianza[4]. Los valores de desviación estándar utilizados para la estimación de los parámetros de forma de la distribución beta fueron calculados pragmáticamente mediante la diferencia entre el caso base y el máximo o mínimo del intervalo de confianza; a pesar de no ser el método teórico, esta medida permite obtener los parámetros de forma que se ajusten a la distribución.

En la tabla 2 se resumen los resultados en relación con la extracción de parámetros de efectividad y eventos adversos incluidos en el modelo.

Tabla 5. Parámetros incluidos en el modelo

Tecnología / EA	**Caso base**	**Análisis de sensibilidad determinístico**		**Análisis de sensibilidad probabilístico (Distribución beta)**		**Fuente**
		Mínimo	**Máximo**	**α**	**β**	
Porcentaje de Respuesta Citogenética Mayor (resistentes)						(HM Kantarjian et al., 2011; Shah et al., 2010)
Nilotinib	0,56	0,51	0,61	55,19	43,37	
Dasatinib	0,57	0,49	0,65	21,83	16,47	
Porcentaje de Respuesta Citogenética Parcial (resistentes)						(HM Kantarjian et al., 2011; Shah et al., 2010)
Nilotinib	0,15	0,1	0,2	7,65	43,35	
Dasatinib	0,09	0,04	0,14	2,95	29,81	
Porcentaje de Respuesta Citogenética Mayor (intolerantes)						(HM Kantarjian et al., 2011; Shah et al., 2010)
Nilotinib	0,66	0,62	0,7	92,56	47,68	
Dasatinib	0,74	0,7	0,78	88,98	31,26	
Porcentaje de Respuesta Citogenética Parcial (intolerantes)						(HM Kantarjian et al., 2011; Shah et al., 2010)
Nilotinib	0,15	0,1	0,2	7,65	43,35	
Dasatinib	0,05	0,01	0,09	1,48	28,20	
Probabilidad de transición falla de tratamiento en RCC						(Shah et al., 2014)
Dasatinib - Nilotinib	0,014	0,008	0,02	12,08	850,67	
Probabilidad de transición falla de tratamiento en RCP						(Shah et al., 2014)
Dasatinib - Nilotinib	0,02	0,014	0,026	10,89	533,56	
Probabilidad de Eventos Adversos (dasatinib) †						(Mauro et al., 2008)
Trombocitopenia	0,49	0,44	0,54	48,98	50,98	
Neutropenia	0,5	0,45	0,55	50,00	50,00	

[4] Nivel de confianza del 95 %

Efusión Pleural	0,09	0,06	0,12	8,19	82,81	
Probabilidad de Eventos Adversos (nilotinib) †						(H. M. Kantarjian et al., 2007)
Trombocitopenia	0,29	0,24	0,34	23,88	58,48	
Neutropenia	0,29	0,24	0,34	23,88	58,48	

† Probabilidad acumulada de ocurrencia de eventos adversos

Los AVG libres de progresión se ajustan de acuerdo con las preferencias de los individuos teniendo en cuenta el estado de salud. Dado que en Colombia no se cuenta con información sobre preferencias respecto a los estados de salud contemplados en el modelo farmacoeconómico, las utilidades fueron tomadas de la literatura. Se utilizaron los datos reportados en un estudio multinacional (Australia, Reino Unido, Canadá) de los valores de preferencias asociados a LMC; la descripción de los estados de salud se basó en el instrumento de calidad de vida EQ-5D, en literatura descriptiva de los síntomas de LMC y del esquema de clasificación de cáncer de la Organización Mundial de la Salud. Los pesos de utilidad se estimaron con base en entrevistas conducidas bajo la metodología TTO (Szabo, Levy, Davis, Holyoake, & Cortes, 2010).

Tabla 6. Utilidades empleadas en la evaluación económica

Variable	**Caso base**	**Análisis de sensibilidad determinístico**		**Análisis de sensibilidad probabilístico (Distribución beta)**		**Fuente**
		Mínimo	**Máximo**	**α**	**β**	
Utilidades						(Szabo, Levy, Davis, Holyoake, & Cortes, 2010)
Utilidad fase crónica respondiendo al tratamiento	0,84	0,82	0,86	282,24	53,76	

6.1.9. Análisis de costo-efectividad

Teniendo en cuenta que la evaluación económica de tecnologías sanitarias busca comparar costos y resultados en salud de dos o más intervenciones, se estimó la razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) definida como (Michael Drummond et al., 1997):

$$ICER\ (incremental\ cost - effectiveness\ ratio): \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental y el denominador la efectividad incremental medida en AVG libres de progresión de la tecnología i comparado con la tecnología j. El ICER refleja el costo adicional por resultado en salud ganado, en otras palabras, reporta el costo marginal de la implementación de la tecnología intervención (Moreno et al., 2014).

El ICER por sí solo no se considera un indicador para la toma de decisiones, por lo que es contrastado con un umbral de costo-efectividad para maximizar los resultados en salud de acuerdo con una restricción presupuestaria del sistema de salud. El umbral de costo efectividad se puede definir como el costo de oportunidad de redirigir los recursos destinados a un conjunto de alternativas hacia la tecnología que está siendo sometida a evaluación (Karlsson & Johannesson, 1996; Weinstein & Zeckhauser, 1973); también se interpreta como la disposición a pagar (WTP, por sus siglas en inglés) por salud renunciando a otras canastas de consumo (Bobinac, van Exel, Rutten, & Brouwer, 2010).

Para el caso colombiano se ha sugerido que el ICER se debe comparar con 1 y 3 veces el PIB per cápita de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Moreno et al., 2014). Se utilizó como umbral hasta tres veces el PIB per cápita de Colombia ($55.538.357) (Banrep, 2017) y se considera costo-efectiva la intervención si el ICER se encuentra por debajo del costo de oportunidad (umbral).

6.1.10. Análisis de sensibilidad

El análisis comparativo de tecnologías en función de costos y resultados en salud caracterizado por el ICER, se encuentra sujeto a incertidumbre producto de juicios de valor y supuestos en el diseño del modelo, parámetros (costos y efectividad) y distribuciones incluidas para la simulación (A Briggs, Sculpher, & Claxton, 2006). La evaluación y cuantificación de la incertidumbre en HTA es fundamental para facilitar los procesos de decisión, por lo que se utilizan técnicas de análisis de sensibilidad determinísticas y estocásticas que propendan por la medición del grado de estabilidad y variabilidad de los resultados (Gold, Siegel, Russell, & Weinstein, 1996).

6.1.10.1. Análisis de sensibilidad determinístico

La exploración de la incertidumbre en el análisis de costo efectividad utiliza métodos como el análisis de sensibilidad univariado y multivariado, análisis de valores extremos y análisis de umbral (A H Briggs & Gray, 1999).

Para la presente evaluación económica se llevó a cabo un análisis de sensibilidad determinístico univariado, representado gráficamente en un diagrama de tornado, que contempla variar los parámetros: tasa de descuento, edad de inicio del tratamiento (50-60 años) efectividad de las tecnologías y sus costos. Los resultados con valores máximo y mínimo permiten caracterizar el impacto de las variables en el ICER y su interpretación de costo efectividad.

6.1.10.2. Análisis de sensibilidad probabilístico

A pesar de la ventaja del análisis de sensibilidad determinístico en cuanto a la identificación de las variables que más afectan el ICER; evaluar y cuantificar conjuntamente los factores generadores de incertidumbre mediante un análisis de sensibilidad estocástico supone una herramienta más robusta, permitiendo la interacción entre los posibles valores que pueden adoptar los parámetros dando lugar a efectos sinérgicos sobre el ACE (Zárate, 2010).

Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizó una simulación de Montecarlo con 10.000 iteraciones, se utilizó la distribución beta para las probabilidades de eventos clínicos y tasa de descuento. Los costos siguieron una distribución Log normal (A Briggs et al., 2006; O'Hagan et al., 2005).

Se construyó la elipse de confianza definida como (A H Briggs & Gray, 1999):

$$f(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C}) = \frac{1}{2\pi\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}\sqrt{1-\rho^2}}\exp(Q)$$

Donde la correlación entre ΔC (diferencia de costos) y ΔE (diferencia de resultados en salud) está dado por ρ y Q se define:

$$Q = -\frac{1}{2(1-\rho^2)}\left[\frac{(\mu_{\Delta C} - \Delta\bar{C})^2}{\sigma_{\Delta C}^2} + \frac{(\mu_{\Delta E} - \Delta\bar{E})^2}{\sigma_{\Delta E}^2} - \frac{2\rho(\mu_{\Delta C} - \Delta\bar{C})(\mu_{\Delta E} - \Delta\bar{E})}{\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}}\right]$$

Adicionalmente, se construyeron las curvas de aceptabilidad, las cuales combinan la probabilidad de costo efectividad de las alternativas evaluadas y el umbral de disponibilidad a pagar por AVG libre de progresión, formalmente está dado por (A H Briggs & Gray, 1999):

$$F(R) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{R\Delta E} f(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C},)\, d\Delta\bar{C} d\Delta\bar{E}$$

6.1.11. Valor esperado de la información perfecta (VEIP)

Las recomendaciones de priorización entre tecnologías en salud, basada en información de resultados producto de estimadores con incertidumbre, siempre tienen la posibilidad de estar erradas. Las decisiones equivocadas representarán un costo en términos de beneficios en salud y recursos perdidos, de manera que la información obtenida de nuevas investigaciones es valiosa ya que podría reducir los costos de la incertidumbre producto de las malas decisiones.

El análisis del valor de la información es una herramienta que suministra información a los tomadores de decisión acerca del valor esperado de desarrollar más investigaciones que respalden la decisión tomada. El VEIP es igual al beneficio neto de la estrategia óptima con información perfecta menos el beneficio neto de la estrategia que sería adoptada dada la información actual, promediado entre todas las iteraciones del modelo. Si los costos de la investigación orientada a reducir la incertidumbre de los parámetros son superiores al VEIP, entonces la investigación propuesta no será rentable.

7. Resultados

Los resultados de la evaluación económica se presentan gráficamente en el plano de costo efectividad (Figura 2-3) y se muestran en cifras detalladas en el análisis de costo efectividad incremental de la Tabla 7.

Figura 2. Plano de costo efectividad (población resistente)

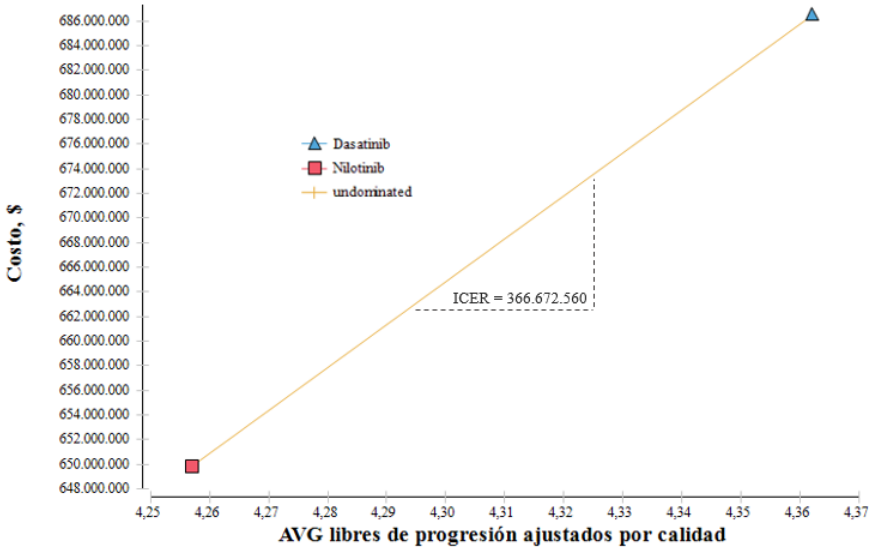


Figura 3. Plano de costo efectividad (población intolerante)

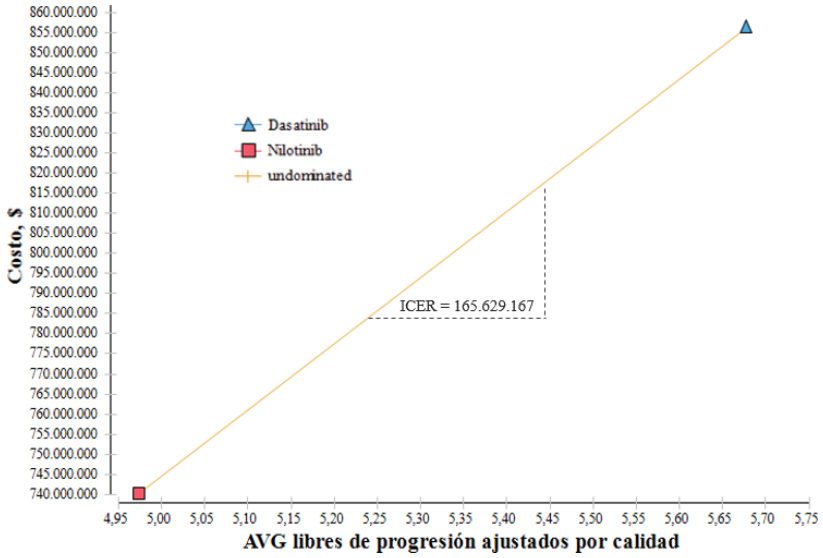


Tabla 7. Análisis de costo efectividad incremental

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
Nilotinib*	$649.821.920	-	4,24	-	-
Dasatinib*	$685.489.176	$36.667.256	4,35	0,11	$366.672.560
Nilotinib**	$740.202.096	-	4,97	-	-
Dasatinib**	$856.142.513	$115.940.417	5,67	0,7	$165.629.167

*Población resistente
**Población intolerante

En pacientes resistentes (intolerantes) los costos totales esperados del tratamiento libre de progresión fueron: nilotinib $649.821.920 ($740.202.096) y dasatinib $686.489.176 ($856.142.513). Los resultados en términos de AVG libres de progresión ajustados por calidad para cada alternativa fueron: nilotinib 4,26 (4,36) y dasatinib 4,97 (5,67). La razón de costo efectividad incremental $336.672.560 ($165.629.167) muestra que dasatinib no es una alternativa costo-efectiva al ser comparada con 3 veces el PIB per cápita.

En la Figura 4-5 se presenta el análisis de sensibilidad determinístico univariado para representar las variables que tienen mayor impacto sobre los resultados del modelo.

Figura 4. Diagrama de tornado (resistentes)

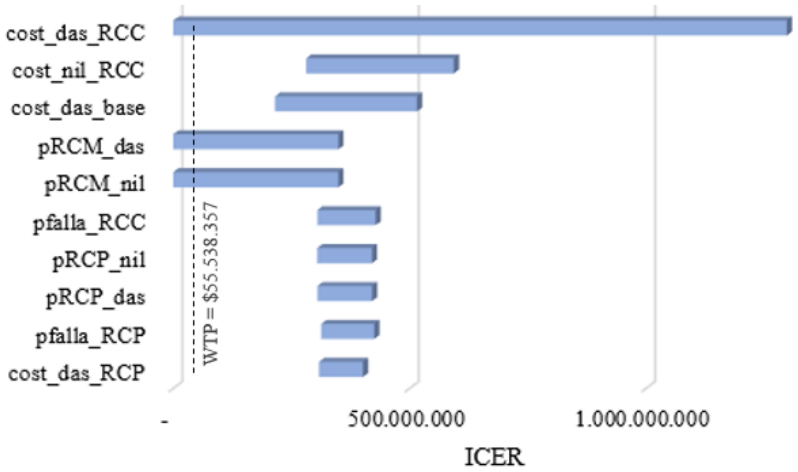
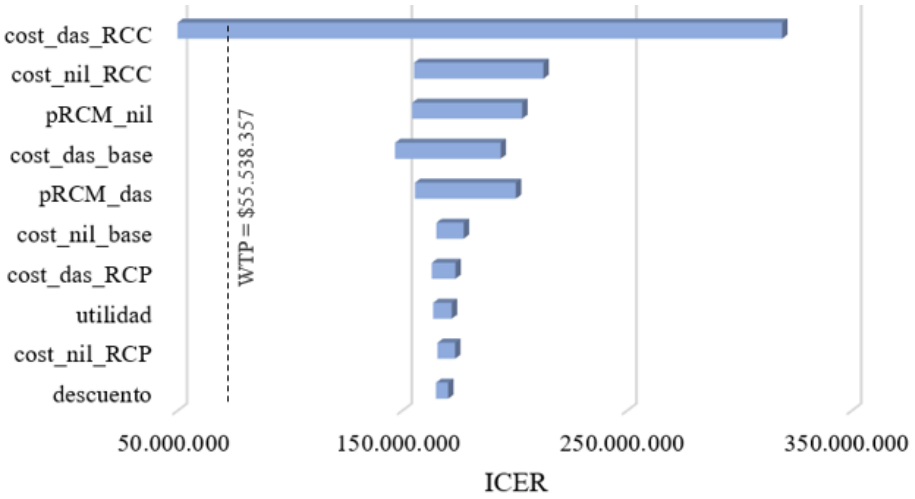


Figura 5. Diagrama de tornado (intolerantes)



Los diagramas de tornado indican que la variable con mayor incidencia sobre la razón de costo efectividad incremental es el costo de la terapia de mantenimiento de los pacientes que reportan respuesta citogenética completa sometidos a dasatinib; la adopción del costo mínimo en la terapia de mantenimiento lograría consolidarla como costo efectiva, incluso dominante en el caso de la población resistente, en comparación con nilotinib. Debido a la mínima diferencia entre las tecnologías en el caso de la tasa de respuesta citogenética mayor en la población resistente, estas variables afectan considerablemente los resultados del modelo. Las demás variables incluidas, en ambos subgrupos de población, no tienen un impacto significativo sobre el resultado del ICER que haga de dasatinib una alternativa costo efectiva.

En la figura 6-7 se muestra la amplitud de la elipse de confianza del 95 % y refleja una covarianza positiva entre el costo y el efecto incremental. En contraste con 3 veces el PIB per cápita, el subgrupo resistente muestra que de las 10.000 iteraciones el 28 % son costo efectivas a favor de dasatinib, de las cuales el 85,4 % corresponden a iteraciones que, aunque muestran ser menos costosas, son menos efectivas en comparación con nilotinib; la población intolerante, por su parte, muestra que el 9,1 % de las iteraciones son costo efectivas.

Figura 6. Diagrama de dispersión – Elipse de confianza (resistentes)

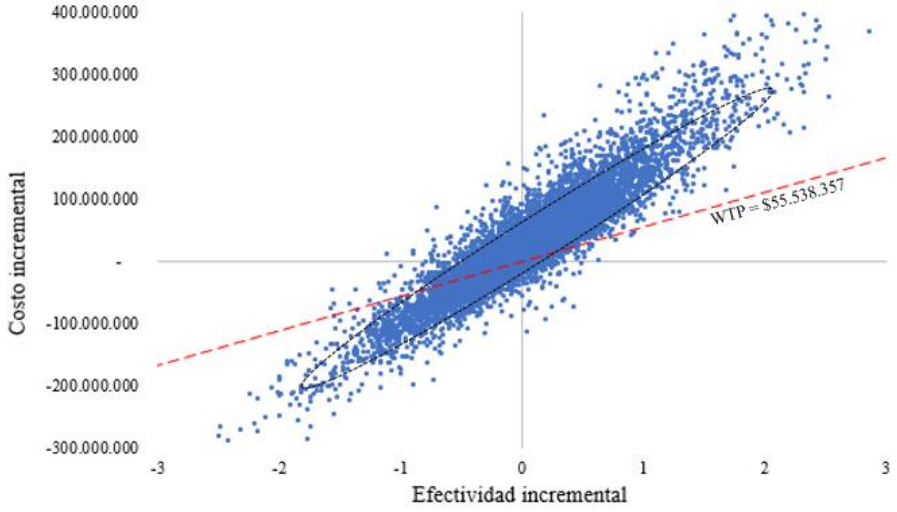
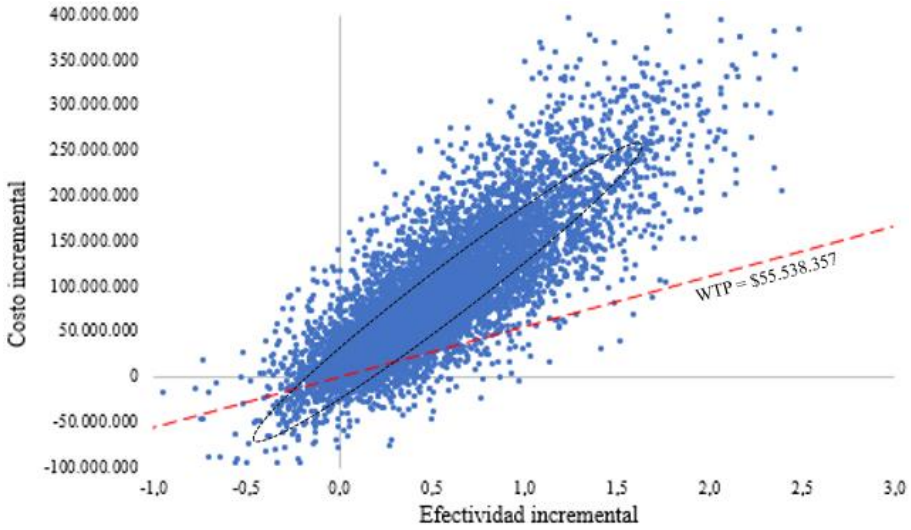


Figura 7. Diagrama de dispersión – Elipse de confianza (intolerantes)



De manera semejante, las curvas de aceptabilidad (Figura 8-9) revelan que nilotinib es el tratamiento con mayor probabilidad de ser costo efectivo (teniendo en cuenta que los valores de WTP que cambiarían la decisión, son aquellos que superan ampliamente la recomendación de 3 veces el PIB per cápita) función de los rangos y distribuciones de probabilidad asignados a los parámetros de la evaluación económica para el análisis de sensibilidad (Fenwick, Marshall, Levy, & Nichol, 2006).

Figura 8. Curvas de aceptabilidad (resistentes)

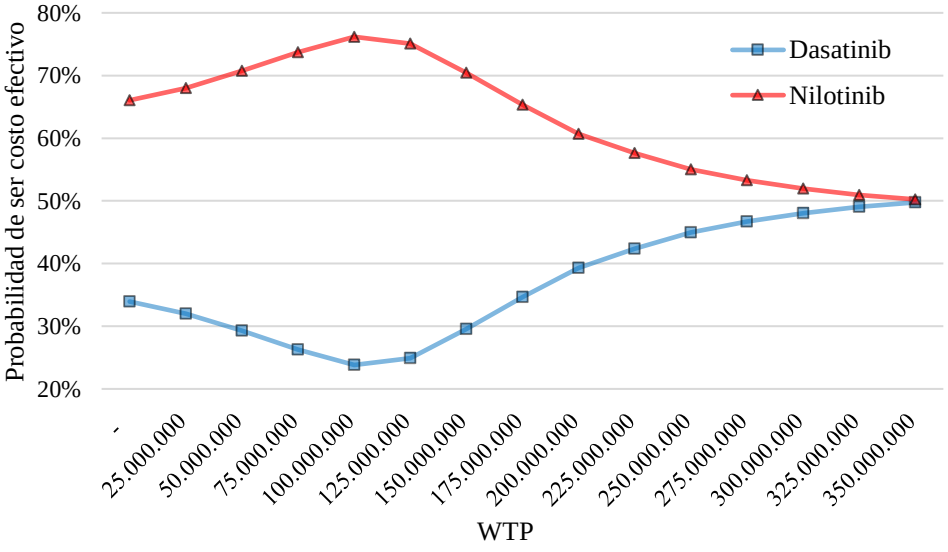
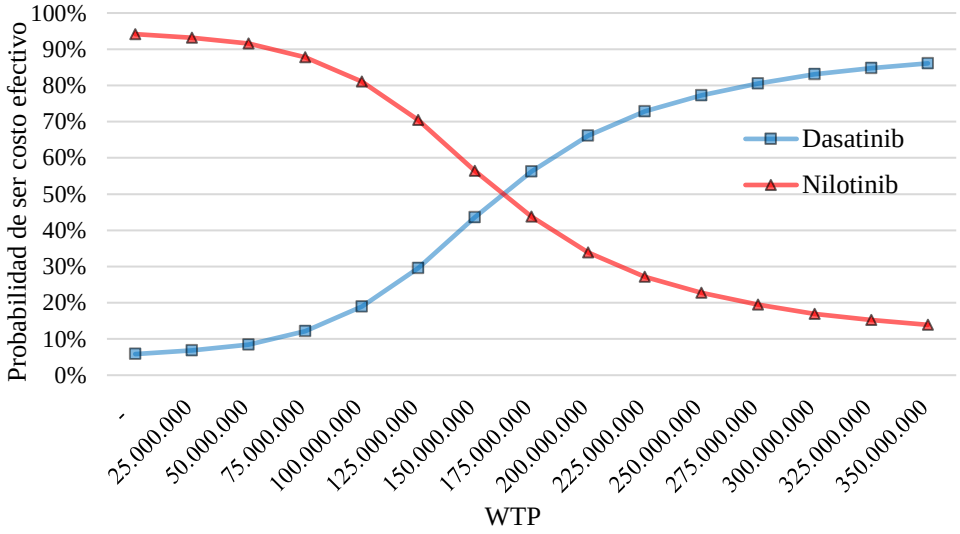


Figura 9. Curvas de aceptabilidad (intolerantes)



Los resultados del análisis del VEIP en población resistente (intolerante) (Figura 10-11) calculada con un umbral de 3 veces el PIB per cápita de Colombia, muestran que cualquier investigación que cueste más de $7.479.235 ($1.444.474) no sería rentable.

Figura 10. Valor esperado de la información perfecta (resistentes)

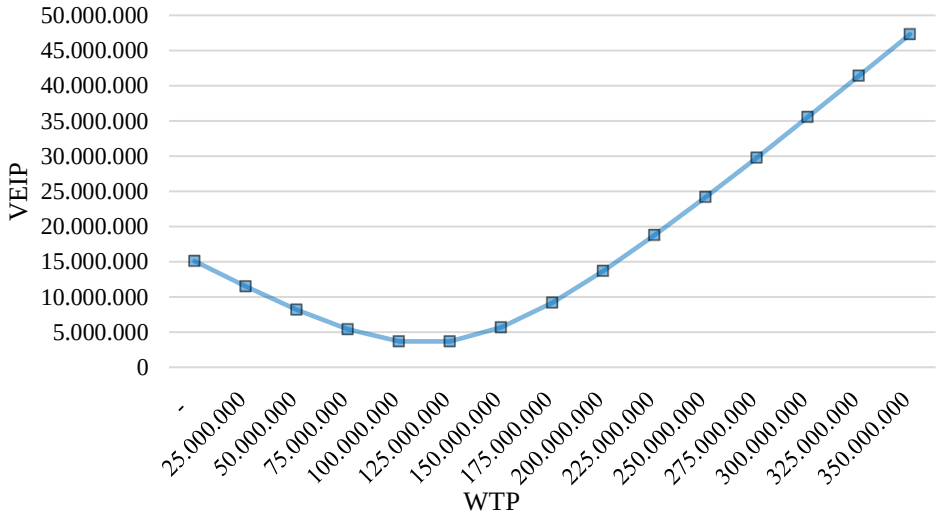
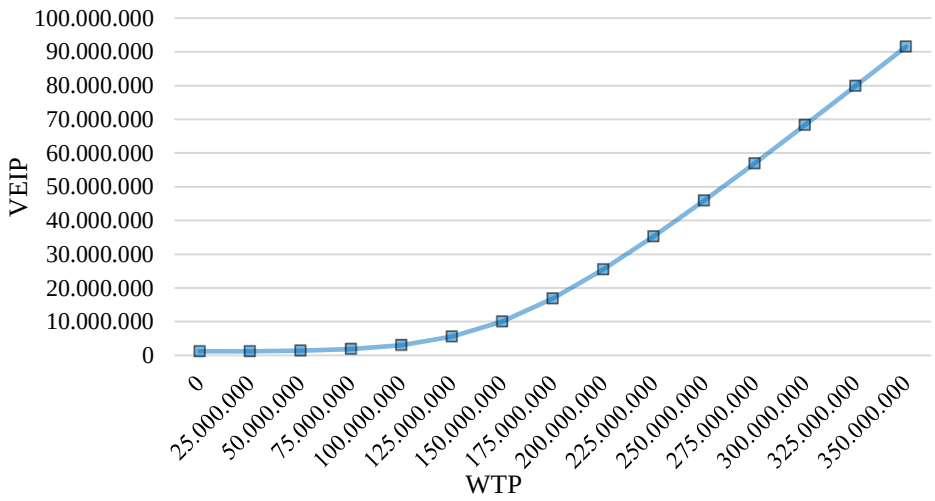


Figura 11. Valor esperado de la información perfecta (intolerantes)



8. Discusión

Los sistemas de salud en el mundo se enfrentan a la decisión de elegir apropiadamente las tecnologías que contribuirán al mejoramiento de los resultados en salud de la población teniendo en cuenta una restricción presupuestaria (Chicaiza & Vega, 2008). En ese orden de ideas, el objetivo de la evaluación económica a través del análisis de costo-efectividad es proporcionar información relevante que permita lograr la eficiencia en la asignación de recursos (Michael Drummond et al., 1997). En relación con el tratamiento del cáncer, las nuevas tecnologías han aumentado en cierta medida la sobrevida y calidad de vida de los pacientes, no obstante, representan un impacto presupuestal considerable para los sistemas de salud (Aggarwal, Ginsburg, & Fojo, 2014) hecho que motivó el desarrollo de la evaluación económica sobre los tratamientos de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica en Colombia.

Desde el punto de vista económico, y considerando los supuestos incluidos en el modelo, los análisis incrementales indican que dasatinib no es una alternativa costo efectiva en comparación con nilotinib; el resultado fue independiente de la disponibilidad a pagar por resultado en salud (3 veces el PIB per cápita por AVG libre de progresión ajustado por calidad). El análisis de sensibilidad estocástico, representado en curvas de aceptabilidad y diagramas de dispersión, confirma la robustez de los resultados. En general, los hallazgos del estudio están alineados con los resultados encontrados en la literatura que compara los

tratamientos de segunda línea en pacientes LMC (Hoyle et al., 2011; Whalen et al., 2015; Wu et al., 2017).

Los modelos de Markov cuentan con la principal limitación de que "no tienen memoria" (*supuesto markoviano*), es decir, la probabilidad de salir de un estado no depende de estados de salud previos que un paciente pueda haber experimentado (A Briggs et al., 2006; Andrew Briggs & Sculpher, 1998; Siebert et al., 2012). Para el desarrollo del presente estudio de los tratamientos de segunda línea para pacientes con LMC se utilizó un modelo de Markov que desagregó el estado de salud correspondiente a la fase crónica de la enfermedad de acuerdo al tipo de respuesta citogenética teniendo en cuenta que esta se relaciona con la progresión de la enfermedad (Lavallade et al., 2008) para flexibilizar el *supuesto markoviano*; además, los datos de efectividad y eventos adversos utilizados cumplen con criterios que se ajustan a los estados de salud y tratamientos previos a la segunda línea (Rogers et al., 2012).

A pesar de que se considera que la técnica apropiada para simular el curso clínico de la LMC es bajo un modelo de Markov que contempla como estados de salud cada una de las tres fases de la enfermedad (crónica, acelerada y blástica), este enfoque implica la adopción de variables que incrementan la incertidumbre debido a: heterogeneidad en las decisiones de tratamiento y limitantes en disponibilidad de evidencia clínica en fases avanzadas de la enfermedad; lo que obliga a la imposición de supuestos que han demostrado tener impactos significativos sobre los resultados de costo efectividad; limitando la interpretación, análisis y extrapolación de los resultados (Marsh et al., 2014). El modelo propuesto cuenta con la ventaja de reducir la cantidad de supuestos incluidos y cumple con las necesidades y criterios definidos para la evaluación económica, de manera que se reduce la incertidumbre y se obtienen estimadores más precisos que soporten la toma de decisiones.

Una de las principales limitaciones de este estudio se concentra en el nivel de incertidumbre de los datos de efectividad y su transformación (como en el caso del riesgo de progresión por ciclo) para poder incluir los parámetros que se ajustarán al diseño del modelo planteado. Los estudios incluidos para la extracción de datos de efectividad corresponden a ensayos clínicos observacionales con calificación de calidad no aceptable por parte de la GPC en el manejo de LMC en Colombia (Minsalud, Colciencias, & INC, 2017), siendo estos utilizados debido a la escasez de estudios aleatorizados cabeza a cabeza que comparen los tratamientos de

segunda línea en pacientes LMC; sin embargo, se destaca que los estudios clínicos de referencia abordan una pregunta de investigación apropiada y evalúan de manera estándar, válida y confiable los desenlaces planteados, permitiendo resolver la pregunta de investigación planteada en la evaluación económica. Además, se debe considerar que, en la práctica clínica la población cuenta con características heterogéneas y los ensayos clínicos no siempre son generalizables, de tal manera que los ensayos observacionales son herramientas metodológicas que no se deben descartar tajantemente debido a que estos proporcionan niveles de evidencia variables.

De otro lado, para la extrapolación de datos de efectividad se debe utilizar una metodología que se ajuste al curso clínico de la enfermedad. La selección del método de una tasa constante de progresión está sustentada sobre la transformación a tasa del riesgo de progresión de un estudio con un corte temporal inferior (2 años) (Giles et al., 2012) en contraste con el estudio incluido en la presente evaluación económica que cuenta con un tiempo de seguimiento de 6 años (Shah et al., 2014); los resultados indican que, en dos periodos de tiempo diferentes, la pendiente de progresión es de 0,055 y 0,058, tasas (pendientes) que podrían indicar que la curva de PFS se comporta similar a una recta y la probabilidad transición se pueda considerar como constante. Además, con los supuestos y parámetros incluidos, los resultados obtenidos en la evaluación económica, en términos de efectividad incremental, son consistentes con la evidencia y representan de manera confiable el curso clínico de la enfermedad (Li et al., 2016; Orozco et al., 2010; Whalen et al., 2015; Wu et al., 2017).

La medición de los desenlaces de la presente evaluación económica medida en AVG libres de progresión ajustados por calidad, a pesar de no estar ligada estrictamente a las recomendaciones definidas por el IETS, cumple con los tres principios clave para la valoración de desenlaces (NICE, 2014):

i) Capturar los cambios en salud atribuibles a las tecnologías: Los TKI de segunda generación para el tratamiento de LMC en fase crónica tienen como objetivo principal mantener la remisión y evitar progresión de la enfermedad (Abbott, 2012).

ii) Medir el impacto sobre la expectativa y calidad vida: La falla o intolerancia al tratamiento de segunda línea supone un pronóstico peor donde la efectividad de

tratamientos posteriores se reduce considerablemente, por lo que plantearon los AVG libres de progresión ajustados por calidad como variable proxy de los AVAC.

iii) La medición debe ser generalizable entre diferentes enfermedades y tecnologías: Teniendo en cuenta los dos criterios anteriores, los resultados de la presente evaluación económica pueden ser comparados con tecnologías que compiten por la asignación de recursos.

Existen retos metodológicos y conceptuales en la extrapolación de pesos de utilidad, consecuencia de la heterogeneidad en la distribución de los ingresos, el nivel educativo, la diversidad cultural y la distinción de grupos étnicos (Chicaíza Becerra, García-Molina, & Romano Gómez, 2013). Sin embargo, como no se están midiendo resultados finales de salud, se acude a la utilización de parámetros ajenos al contexto colombiano dado que no se cuenta con mediciones de preferencias por estados de salud de LMC en Colombia. Los pesos de utilidad incluidos, a pesar de no ser conducidos en población latina de EEUU, tienen la ventaja de ser medidos en población que presenta la condición de salud de interés y desagrega las preferencias de acuerdo con el tipo de respuesta al tratamiento (Szabo et al., 2010).

La definición de umbral de costo efectividad como criterio de decisión ha sido objeto de controversias a consecuencia de su arbitrariedad, falencias teóricas y científicas que aún no han podido ser esclarecidas y en la mayoría de los sistemas sanitarios se siguen adoptando valores no definidos formalmente para hacer la comparación entre alternativas (Vallejo-Torres et al., 2015). Canadá y Estados Unidos han utilizado rangos de umbral que varían entre 20.000 y 100.000 (Kaplan & Bush, 1982; Laupacis, Feeny, Detsky, & Tugwell, 1992), este último habitualmente utiliza un umbral cercano a los 50.000 dólares (Bridges, Onukwugha, & Mullins, 2010; Neumann, Cohen, & Weinstein, 2014). De otro lado, Suecia y Holanda establecen umbrales de 57.000 y 80.000 euros (€) respectivamente (Bobinac et al., 2010; Ryen & Svensson, 2014); Reino Unido, por su parte, ha definido un umbral explícito de costo efectividad entre 20.000 y 30.000 libras (£) empleando métodos de cálculo multidimensionales más prácticos y aceptados por la comunidad académica (NICE, 2013).

Entendiendo la falta de consenso académico y teórico en el umbral de costo efectividad para Colombia, se evaluó la robustez de los resultados mediante la sensibilización del valor del

WTP en las curvas de aceptabilidad (figura 7) hasta un valor ($350.000.000) muy superior al recomendado por la OMS, en relación con el máximo valor de umbral encontrado en la literatura, incluso considerando que el valor del umbral en países de bajos y medianos ingresos sea inferior al sugerido por la OMS teniendo en cuenta que los presupuestos de salud son más limitados y no se pueden permitir tecnologías muy costosas (Faria & Mejía, 2014). Las curvas de aceptabilidad muestran que por alta que se considere la disponibilidad a pagar por resultado en salud, dasatinib no alcanza a tener una superioridad significativa sobre nilotinib en términos de costo efectividad.

Teniendo en cuenta las limitaciones sobre la información disponible y los impactos de la incertidumbre sobre los resultados del modelo, se caracterizó el costo potencial plausible para la puesta en marcha de nuevas investigaciones. Los costos de investigación sobre los parámetros de efectividad suelen ser excesivamente altos, con un bajo VEIP (como el calculado en la presente evaluación económica) se sugeriría que los recursos deberían destinarse a desarrollar investigaciones en otros campos, dado que la inversión no sería rentable y la elección de priorización en tratamientos de segunda línea en pacientes LMC en fas crónica resistentes o intolerantes a imatinib, podría ser tomada con la información actual.

Finalmente, se recomienda como análisis complementario a la evaluación económica, el desarrollo de un estudio de impacto presupuestal (Mauskopf, Earnshaw, & Mullins, 2005; Sullivan et al., 2014) con el propósito de estimar las consecuencias financieras para el sistema de salud derivado de la posible inclusión de nilotinib en el plan de beneficios teniendo en cuenta el alto costo que representa el tratamiento y justificarlo con estudios adicionales de costo efectividad en el tratamiento de primera línea, lo cual mejoraría el acceso al tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

9. Conclusiones

La evaluación económica de los tratamientos de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica constituye un aporte fundamental para la elección de la mejor alternativa en términos de eficacia, seguridad y eficiencia económica para el sistema de salud, teniendo en cuenta que, a cualquier nivel dado de recursos disponibles, se desea maximizar los beneficios en salud para población (Michael Drummond et al., 1997).

Para representar el curso clínico de la LMC se diseñó un modelo híbrido compuesto por un árbol de decisión que funge como fase inicial de clasificación de los pacientes en fase crónica de acuerdo con el tipo de respuesta citogenética (completa o parcial) en el primer año de tratamiento; en seguida, ciclan trimestralmente en un modelo de Markov hasta cumplir la expectativa de vida de la población colombiana. La evaluación económica fue desarrollada desde la perspectiva del tercer pagador (sistema de salud colombiano), el cálculo de los costos se desarrolló bajo la metodología caso tipo con fuentes de información oficial pública y utilizó una tasa de descuento del 5 %.

Considerando los supuestos del modelo, dasatinib y nilotinib en población resistente (intolerante) ofrecen respectivamente 4,36 (5,67) y 4,26 (4,97) unidades de efectividad medidas en AVG libres de progresión ajustados por calidad. El costo total esperado del tratamiento libre de progresión es de $686.489.176 ($856.142.513) y $649.821.920 ($740.202.096) para dasatinib y nilotinib respectivamente. El análisis incremental indica que cada AVG libre de progresión logrado con dasatinib cuesta $366.672.560 ($165.629.167) en comparación con nilotinib. Los resultados fueron sensibles principalmente al costo de la terapia de mantenimiento en fase crónica con respuesta citogenética completa sometidos a dasatinib y a las tasas de respuesta citogenética mayor en la población resistente. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que nilotinib es la alternativa con mayor probabilidad de ser costo efectiva 71,3 % (91 %) al ser contrastada con 3 veces el PIB per cápita. Los resultados de la evaluación económica indican que dasatinib no es una alternativa costo efectiva y su inclusión en el plan de beneficios podría representar un impacto presupuestal que afecte la sostenibilidad financiera del sistema de salud colombiano.

Desde el punto de vista de eficiencia económica, dasatinib no representa la mejor alternativa en comparación con nilotinib en términos de costo efectividad. Sin embargo, es de considerar que las HTA son instrumentos de priorización, más no de exclusión, donde aspectos éticos, de la práctica clínica y equidad en el acceso al tratamiento son fundamentales para la toma de decisiones que garanticen la maximización del bienestar social mediante el goce efectivo del derecho a la salud que podrían superar el alcance de la eficiencia económica.

Fuente de financiación

Este estudio no recibió financiación, es el producto de un trabajo académico del autor con la colaboración de expertos clínicos y epidemiólogos del Hospital Militar Central de Bogotá.

Declaración conflicto de intereses

- David Quitián Reyes, manifiesta no tener conflicto de interés.
- La revisión y evaluación de los ensayos clínicos incorporados en la evaluación económica fueron desarrolladas por expertos temáticos del Hospital Militar Central de Bogotá que declararon no tener conflicto te intereses.
- Los estudios clínicos empleados para la evaluación económica (Giles et al., 2012; H. M. Kantarjian et al., 2007; Mauro et al., 2008; Shah et al., 2010, 2014) fueron financiados por la industria farmacéutica en tanto que los investigadores lo declararon en cada uno de ellos.
- Los costos incorporados en la evaluación económica no tienen conflicto de interés, puesto que se tomaron de fuentes de información pública que se encuentran bajo la administración del Ministerio de Salud y Protección Social (CNPMDM, 2017; ISS, 2001; SISMED, 2017).

Referencias

Abbott, B. L. (2012). Dasatinib : From Treatment of Imatinib-Resistant or -Intolerant Patients With Chronic Myeloid Leukemia to Treatment of Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *CLITHE*, *34*(2), 272–281. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.01.009

Aggarwal, A., Ginsburg, O., & Fojo, T. (2014). Cancer economics, policy and politics: What informs the debate? Perspectives from the EU, Canada and US. *Journal of Cancer Policy*, *2*(1), 1–11. https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2014.02.002

Apperley, J. F. (2014). Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, *6736*(13), 1–13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62120-0

Arnold, J. G. (Ed. . (2010). *Pharmacoeconomics: From Theory to practice*.

Arrow, K. J. (1963a). *Social Choice and Individual Values* (2nd ed.). New Haven and London, Yale University Press.

Arrow, K. J. (1963b). Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care.

Baccarani, M., Deininger, M. W., Rosti, G., Hochhaus, A., Soverini, S., Apperley, J. F., … Goldman, J. M. (2013). Review Article European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *The American Society of Hematology*, *122*(6), 872–885. https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569.The

Banrep. (2017). *Producto Interno Bruto total y por habitante (a precios corrientes)*. Bogotá. D.C. Retrieved from http://www.banrep.gov.co/es/pib

Bentham, J. (1789). *An Introduction to the Principles of Morals and Legislation*. Bursn and HLA Hart London: Methuen.

Boadway, R., & Bruce, N. (1984). *Welfare economics*. Oxford: BasilBackwell.

Bobinac, A., van Exel, N. J. A., Rutten, F. F. H., & Brouwer, W. B. F. (2010). Willingness to Pay for a Quality-Adjusted Life-Year: The Individual Perspective. *Value in Health*, *13*(8), 1046–1055.

Brazier, J., Ratcliffe, J., Salomon, J. A., & Tsuchiya, A. (2007). *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*. Oxford University.

Bridges, J. F. P., Onukwugha, E., & Mullins, C. D. (2010). Healthcare Rationing by Proxy Cost-Effectiveness Analysis and the Misuse of the $50.000 Threshold in the US. *Pharmacoeconomics*, *28*(3), 175–184. https://doi.org/10.2165/11530650-000000000-00000

Briggs, A. H., & Gray, A. M. (1999). Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technology Assessment (Winchester,*

England), *3*(2), 1–134.

Briggs, A. H., & O'Brien, B. J. (2001). The death of cost-minimization analysis? *Health Economics*, *184*(July 2000), 179–184.

Briggs, A., & Sculpher, M. (1998). An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, *13*(4), 397–409.

Briggs, A., Sculpher, M., & Claxton, K. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. (O. Oxford, Ed.).

Brouwer, W. B. F., Culyer, A. J., van Exel, N. J. A., & Rutten, F. F. . (2008). *Welfarism vs. extra welafarism* (Vol. 27).

Chávez, M. A., Ayala, M., & Mayani, H. (2009). La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI : biología y tratamiento, 221–232.

Chicaíza, L., Gamboa, Ó., & García, M. (2011). Instructivo para la incorporación de la Evaluación Económica en Guías de Práctica Clínica.

Chicaiza, L., & Vega, R. (2008). Determinantes de la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones dentro del sistema de salud colombiano. *INNOVAR*, *18*(Enero-Junio), 77–91.

Chicaíza Becerra, L., García-Molina, M., & Romano Gómez, G. (2013). Análisis costo utilidad : evolución, fundamentos e implicaciones. *Coyuntura Económica: Investigación Económica Y Social*, *43*(2), 97–112.

CNPMDM. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Circular 03 de 2017) (2017).

Cohen, G. A. (1990). Equality of what? On welfare, goods and capabilities. *Louvain Economic Review*, *56*, 357–382.

Culyer, A. J. (1989). The normative economics of health care finince and provision. *Oxford Review of Economic Policy*, *5*(1), 34–58.

Culyer, A. J. (1991). The nature of the commodity "health care" and its efficiente allocation. In *The Economics of Health*.

Culyer, A. J., Wright, K. G., Cairns, J. A., Drummond, M., Lavers, R., Maynard, A., … Williams, A. (1978). Evaluation and the National Health Service. In *Economic Aspects of Health Services*.

Daley, G., Van Etten, R., & Baltimore, D. (1990). Induction of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice by the P210 bcr / abl Gene of the Philadelphia Chromosome.

DANE. (2007). *Proyecciones de población 2005-2020 Colombia. Tablas abreviadas de mortalidad nacionales y departamentales 1985-2020*. Bogotá. D.C.

Decreto4107. Por el cual se determinan los objetivos y la estructura del Ministerio de Salud y Protección Social y se integra el Sector Administrativo de Salud y Protección Social (2011). Colombia.

Dilla, T., & Sacristán, J. A. (2006). *Evaluación económica de intervenciones sanitarias*.

DNP. Documento CONPES 155 Política Farmacéutica Nacional (2012).

DNP. Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018 " Todos por un nuevo país " (2015).

Drummond, M. (2001). *Economic evaluation in health care: merging theory practice*. Oxfor University Press.

Drummond, M., O'Brien, B., Stoddart, G., & Torrance, G. (1997). *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria* (2007th ed.). Ediciones Díaz de Santos S.A.

Eichler, H.-G., Kong, S. X., Gerth, W. C., Mavros, P., & Jönsson, B. (2004). Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: How are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value in Health*, *7*(5), 518–528. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.75003.x

Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., O'Brien, S., Kurzrock, R., & Kantarjian, H. M. (1999). The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, *16*.

Faria, R., & Mejía, A. (2014). Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud.

Fenwick, E., Marshall, D. A., Levy, A. R., & Nichol, G. (2006). Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Services Research*, *6*, 52. https://doi.org/10.1186/1472-6963-6-52

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., … Bray, F. (2012). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *GLOBOCAN*, *1.0*.

Ferrer-i-carbonell, A., & Frijters, P. (2004). How important is methodology for the estimates of the determinants of happiness? *The Economic Journal*, *114*(1997), 641–659.

Furlong, W. J., Fenny, D. H., Torrance, G. H., & Barr, R. D. (2001). The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Annals of Medicine*, *35*(5), 375–384.

Giles, F. J., Coutre, P. D., Pinilla-Ibarz, J., Larson, R. A., Gattermann, N., Ottmann, O. G., … Kantarjian, H. M. (2012). Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant

patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase : 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*, *27*(1), 107–112. https://doi.org/10.1038/leu.2012.181

Gimeno, J. A., Rubio, S., & Tamayo, P. (2012). *Economía de la salud: instrumentos*. (E. D. de Santos, Ed.).

Giraldo, P., Ramírez, Á., & Andrade, M. (2014). Introducción y diagnóstico. In *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*.

Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B., & Weinstein, M. C. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press.

Goss, P. E., Lee, B. L., Badovinac-Crnjevic, T., Strasser-Weippl, K., Chavarri-Guerra, Y., Louis, J. S., … Azenha, G. (2013). Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*, *14*(5), 391–436. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70048-2

Harsanyi, J. (1987). Interpersonal Utility Comparisons. *The New Palgrave Dictionary of Economics*, *2*, 955–958.

Herrera, M. C., Rodríguez, J. C., López, R. G., Abreu, R. M., María, A., González, G., & Casulo, C. (2002). La economía del la salud : ¿debe ser de interés para el campo, *12*(5), 359–365.

Hoyle, M., Rogers, G., Moxham, T., Liu, Z., & Stein, K. (2011). Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Value in Health*, *14*(8), 1057–1067. https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.07.006

Hurley, J. (2000). An overview of the normative economics of the health sector. In *Handbook of health economics* (Vol. 1, pp. 55–118). https://doi.org/10.1016/S1574-0064(00)80161-4

INC. (2017). *Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015* (Primera ed). Retrieved from https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación del Cancer en Colombia 2015.pdf

INVIMA. (2017). *Listado Código Único de Medicamentos Vigentes*. Bogotá. D.C. Retrieved from https://www.invima.gov.co/rss/213-tramites-y-servicios/consultas-registros-y-documentos-asociados/806-listado-codigo-unico-de-medicamentos.html

ISS. (2001). Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, Por el cual se aprueba el “Manual de tarifas” de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social “EPS-ISS.”

Kantarjian, H., Giles, F., Bhalla, K., Pinilla-Ibarz, J., Larson, R., Gattermann, N., … le Coutre, P. (2011). Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results.

Blood Journal, *117*(4), 1141–1146. https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-277152.The

Kantarjian, H. M., Giles, F., Gattermann, N., Bhalla, K., Alimena, G., Palandri, F., … le Coutre, P. (2007). Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood Journal*, *110*(10), 3540–3547. https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-080689.The

Kantarjian, H. M., Giles, F. J., Bhalla, K. N., Pinilla-ibarz, J., Larson, R. A., Gattermann, N., … Cortes, J. (2011). Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance : 24-month follow-up results, *117*(4), 1141–1146. https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-277152.The

Kantarjian, H., O'Brien, S., Talpaz, M., Borthakur, G., Ravandi, F., Faderl, S., … Cortes, J. (2007). Outcome of Patients With Philadelphia Chromosome- Positive Chronic Myelogenous Leukemia Post-Imatinib, (March), 1556–1560. https://doi.org/10.1002/cncr.22569

Kaplan, R., & Bush, J. (1982). Health-Related Quality of Life Measeurement for Evaluation Research and Policy Analysis. *Health Psychology*, *1*, 61–80.

Karlsson, G., & Johannesson, M. (1996). The decision rules of cost-effectiveness analysis. *PharmaEconomics*, *9*(2), 113–120.

Kulpeng, W., Sompitak, S., Jootar, S., Chansung, K., & Teerawattananon, Y. (2014). Cost-Utility Analysis of Dasatinib and Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Refractory to First-Line Treatment With Imatinib in Thailand. *Clinical Therapeutics*, *36*(4), 534–543. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.02.008

Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S., & Tugwell, P. X. (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Canadian Medical Association Journal*, *146*(4), 473–481. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6

Lavallade, H. De, Apperley, J. F., Khorashad, J. S., Milojkovic, D., Reid, A. G., Bua, M., … Marin, D. (2008). Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia : Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(20). https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.8154

Li, N., Yang, X., Fan, L., Totev, T., Guerin, A., Chen, L., … Joseph, G. (2016). Nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase who are resistant or intolerant to imatinib: a cost-effectiveness analysis based on real-world data. *Journal of Medical Economics*, 328–336. https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1261032

Lucas, C. M., Wang, L., Austin, G. M., Knight, K., Watmough, S. J., Shwe, K. H., …

Clark, R. E. (2008). A population study of imatinib in chronic myeloid leukaemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials. *Leukemia*, *95*, 1362–1367. https://doi.org/10.1038/leu.2008.225

Mariotto, A. B., Yabroff, K., Shao, Y., Feuer, E. J., & Brown, M. L. (2011). Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *Journal of the National Cancer Institute*, *103*(2), 117–128. https://doi.org/10.1093/jnci/djq495

Marsh, K., Xu, P., Orfanos, P., Benedict, A., Desai, K., & Griebsch, I. (2014). Model-Based Cost-Effectiveness Analyses for the Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia: A Review and Summary of Challenges. *PharmacoEconomics*, *32*(9), 853–864. https://doi.org/10.1007/s40273-014-0177-3

Mauro, M. J., Baccarani, M., Cervantes, F., Lipton, J. H., Matloub, Y., Sinha, R., & Stone, R. M. (2008). Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). *Journal of Clinical Oncology*, *26*(15).

Mauskopf, J. A., Earnshaw, S., & Mullins, C. D. (2005). Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *5*(1), 65–79. https://doi.org/10.1586/14737167.5.1.65

Miller, D. K., & Homan, S. M. (1994). Determining Transition Probabilities: Confusion and Suggestions. *Medical Decision Making*, *14*(1), 52–58.

Minsalud. Ley 1438 de 2011 (2011).

Minsalud. Ley Estatutaria N° 1751 (2015).

Minsalud. (2016). *Actuación administrativa de declaratoria de razones de interés público-Imatinib*. Bogotá. D.C.

Minsalud. Resolución No 5269 (2017).

Minsalud, Colciencias, & INC. (2017). *Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.*

Morales, C., Cardenas, V., Valencia, J. E., Ribón, G., & Manrique, R. (2010). Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *CES Med*, *24*(1), 97–108.

Moreno, M., Mejía, A., & Castro, H. E. (2014). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud, 36.

Muennig, P. (2008). *Cost-effectiveness analyses in health. A Practical Approach*.

Murillo, R., Wiesner, C., Acosta, J., Piñeros, M., Pérez, J. J., & Orozco, M. (2015). *Modelo de Cuidado del Paciente con Cáncer*. Bogotá.

NCCN. (2016). *Chronic Myelogenous Leukemia*.

NCI. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Retrieved from https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

Neumann, P. J., Cohen, J. T., & Weinstein, M. C. (2014). Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the $50,000-per-QALY Threshold. *New England Journal of Medicine*, *371*(9), 796–797. https://doi.org/10.1056/NEJMp1405158

NICE. (2013). Guide to the methods of technology appraisal. Retrieved from http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf

NICE. (2014). *Methods for Economic Evaluation Project: Final Report*.

O'Brien, S., Berman, E., Borghaei, H., DeAngelo, D., Devetten, M., Devine, S., … Wetzler, M. (2009). Chronic Myelogenous Leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *National Cromprehensive Cancer Network*, *7*(9), 984–1023.

O'Hagan, A., McCabe, C., Akehurst, R., Brennan, A., Briggs, A., Claxton, K., … Willan, A. (2005). Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies. *PharmacoEconomics*, *23*(6), 529–536.

Orozco, J. J., Valencia, J. E., Aiello, E., Ribón, G., Guerrero, F., Garcia, R., & Mujica, J. (2010). Costo efectividad del dasatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes al imatinib. *CES MEDICINA*, *24*(2). Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511031299

Ortún, V. (1992). *La economía en sanidad y medicina: Instrumentos y limitaciones*.

Parada, A. L., Taborda, A., & Chicaíza, L. (2013). Evaluación económica de tecnología sanitaria y toma de decisiones en salud. *Coyuntura Económica. Investigación Económica Y Social*, *XLIII*(2), 81–96.

Pardo, C., & Cendales, R. (2015). *Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011* (Primera ed). Bogotá. D.C.: Instituto Nacional de Cancerología.

Phelps, C. E. (1995). Perspectives in health economics, *4*, 335–353.

Puig-Junoy, J., Pinto-Prades, J. L., & Ortún-Rubio, V. (2001). El análisis coste-beneficio en sanidad. *Atención Primaria*, *27*(6).

Reksodiputro, A. H., Syafei, S., Prayogo, N., Karsono, B., Rinaldi, I., Rajabto, W., & Mulansari, N. A. (2010). Clinical Characteristics and Hematologic Responses to Imatinib in Patients with Chronic Phase Myeloid Leukemia (CML) at Cipto Mangunkusumo Hospital. *Acta Med Indones*, (Cml).

Rochau, U., Sroczynski, G., Wolf, D., Schmidt, S., Jahn, B., Kluibenschaedl, M., … Siebert, U. (2014). Cost-Effectiveness of the Sequential Application of Tyrosine

Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. https://doi.org/10.3109/10428194.2014.982635

Rogers, G., Hoyle, M., Thompson, J., Moxham, T., Liu, Z., Pitt, M., & Stein, K. (2012). Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, *16*(22).

Ryen, L., & Svensson, M. (2014). The willingness to pay for a quality adjusted life year: A review of the empirical literature. *Health Economics*. https://doi.org/10.1002/hec

Sen, A. (1979). Personal Utilities and Public Judgements: Or What's Wrong With Welfare Economics. *The Economic Journal*, *89*(355), 537–558.

Shah, N. P., Guilhot, F., Cortes, J. E., Schiffer, C. A., le Coutre, P., Brümmendorf, T. H., … Saglio, G. (2014). Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia : follow-up of a phase 3 study. *Blood Journal*, *123*(15), 2317–2325. https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-532341.The

Shah, N. P., Kim, D., Kantarjian, H., Rousselot, P., Dorlhiac Llacer, P. E., Enrico, A., … Hochhaus, A. (2010). Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or int. *Haematologica*, *95*(2), 232–240. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.011452

Siebert, U., Alagoz, O., Bayoumi, A. M., Jahn, B., Owens, D. K., Cohen, D. J., & Kuntz, K. M. (2012). State-Transition Modeling : A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3, *15*, 812–820.

SISMED. (2017). Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Retrieved July 14, 2018, from http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx

Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F., Jaime Caro, J., Lee, K. M., Minchin, M., … Shau, W. Y. (2014). Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value in Health*, *17*(1), 5–14. https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291

Szabo, S., Levy, A., Davis, C., Holyoake, T., & Cortes, J. (2010). A Multinational Study of Health State Preference Values Associated with Chronic Myelogenous Leukemia. *Value in Health*, *13*(1), 103–111. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x

Tobin, J. (1970). On Limiting the Domain of Inequality. *The Journal of Law and Economics*, *13*(2), 263–277.

Torrance, G. H. (1986). Measurement of health state utilities for economic appraisal: A review. *Journal of Health Economics*, *5*(1), 1–30.

Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Castilla, I., Valcárcel Nazco, C., García Pérez, L., Linertová, R., & Serrano-Aguilar, P. (2015). Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*.

Van Praag, B. M. S. (1993). The Relativity of the Welfare Concept. In *The Quality of life*. Oxford Scholarship Online.

Weinstein, M., & Zeckhauser, R. (1973). Critical ratios and efficient allocation. *Journal of Public Economics*, *2*, 147–157.

Whalen, J., Stillman, I., Ambavane, A., Felber, E., Makenbaeva, D., & Bolinder, B. (2015). Cost-effectiveness analysis of second-line tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myelogenous leukemia. *Journal of Medical Economics*, *19*(5), 445–461. https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1126285

Wu, B., Liu, M., Li, T., Lin, H., & Zhong, H. (2017). An economic analysis of high-dose imatinib, dasatinib, and nilotinib for imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia in China. *Medicine*, *96*(29), 1–7. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007445

Zárate, V. (2010). Evaluaciones económicas en salud : Conceptos básicos y clasificación, *138*(Supl 2), 93–97.

Anexos

Anexo 1. Definición de desenlaces

Desenlace	Definición
Respuesta citogenética completa	Sin presencia de cromosoma Filadelfia (Ph +).
Respuesta citogenética parcial	Presencia de cromosoma Filadelfia en 1% a 34% de las células.
Sobrevida libre de progresión	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión a fase acelerada, fase blástica o interrupción debido a falla (según lo evaluado por el investigador) o muerte por cualquier causa durante el tratamiento.
Reacciones adversas	Ocurrencia adversa de eventos que son causados directamente por el uso del tratamiento

Anexo 2. Estudios clínicos incluidos para extracción de datos de efectividad y eventos adversos

Estudio clínico	Descripción
(Shah et al., 2010)	Ensayo clínico fase III (CA180-034) con un seguimiento mínimo de 2 años que evaluó dasatinib en términos de respuestas citogenética y molecular para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica. Métodos: Ensayo multicéntrico que incluye 670 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica con resistencia, intolerancia, o respuesta subóptima a imatinib fueron aleatorizados para recibir dasatinib en cuatro grupos según dosis: 100 mg una vez al día (n=167), 50 mg dos veces al día (n=168), 140 mg una vez al día (n=167) o 70 mg dos veces al día (n=168). Resultados: Los datos muestran que dasatinib en dosis de 70 mg dos veces al día logra una tasa de respuesta citogenética completa (54 %) por encima del 50 % que reporta la dosis de 140 mg al día; se observa que ambas dosificaciones logran la misma tasa de respuesta molecular mayor (38 %). Se observaron tasas de sobrevida global y supervivencia libre de progresión a 2 años comparables (88 % y 76 %, respectivamente, para 70 mg dos veces al día, y 94 % - 75 %, respectivamente, en la rama de 140 mg una vez al día). Entre los pacientes que experimentaron RCC durante el tratamiento, el 85 % en 70 mg dos veces al día y el 78 % en 140 mg una vez al día no perdieron esta respuesta a dos años. Las respuestas citogenéticas

	completas se lograron rápidamente, típicamente a los 6 meses. Menos del 3% de los pacientes sufrieron una transformación de la enfermedad a fase acelerada o blástica. Conclusión: Dasatinib logra respuestas citogenéticas y moleculares rápidas y duraderas.
(H. M. Kantarjian et al., 2011)	Ensayo clínico abierto, multicéntrico, de un solo brazo fase II con seguimiento de 24 meses que evalúa eficacia de nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC. Métodos: 321 pacientes adultos con cromosoma Filadelfia con función hepática, cardiaca y renal normal, y resistencia o intolerancia a imatinib quienes fueron sometidos a una dosis media de nilotinib 789 mg por día (cercano a la dosis recomendada de 800 mg por día). Evaluó como desenlace primario la tasa de respuesta citogenética mayor (RCM) en pacientes intolerantes o resistentes a imatinib; como desenlaces secundarios se evaluaron tasas de sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Resultados: Los pacientes recibieron imatinib previo durante una mediana de 32 meses. Eficacia a 24 meses muestra que 190 pacientes 59 % alcanzan respuesta citogenética mayor. Del total de los pacientes, el 45 % consiguieron respuesta citogenética completa; cinco pacientes mejoraron de RCP a RCC desde los 24 meses del análisis. Respuestas citogenéticas se alcanzan rápidamente con una media de 1,4 meses para RCM y de 3,2 meses para RCC. La PFS estimada a dos años es de 64 %. Eventos adversos más frecuentes no hematológicos relacionados con dasatinib fueron erupción (31 %), prurito (26 %) y nauseas (25 %). Conclusión: Nilotinib exhibe importantes tasas de efectividad en lo que se refiere al tipo de respuesta citogenética y la relación directa de esta medición en cuanto progresión de la enfermedad.
(Shah et al., 2014)	Presenta resultados del seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico fase III (CA180-034) de dasatinib en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib. Métodos: Seguimiento a 6 años de 670 pacientes sometidos a dasatinib en diferentes dosis para evaluar PFS y OS según tipo de respuesta citogenética y molecular. Definición de sobrevida libre de progresión es similar pero no idéntica a lo recomendado por la European LeukemiaNet (ELN) dado que el ensayo no solo considera progresión de la enfermedad a fases acelerada o blástica sino también muerte por cualquier causa. Resultados: PFS de 72 % y 61 %, y OS de 86 % y 88 % para aquellos pacientes que alcanzaron RCC y RCP a seis meses respectivamente; en relación con tipo de respuesta molecular se evidencia una PFS de 73 % y 52 % para BCR/ABL ≤ 1 % y >1 % - 10 % respectivamente. Las tasas de sobrevida libre de progresión y sobrevida global fueron comparables entre todas las ramas, de acuerdo con cada una de las cohortes aleatorizadas según dosis suministrada (100 mg una vez al día, 50 mg dos

	veces al día, 140 mg una vez al día o 70 mg dos veces al día), a los 5 y 6 años, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Conclusión: Independiente de la dosis suministrada de dasatinib se detalla que la PFS está directamente relacionada con el tipo de respuesta citogenética conseguida.
(Mauro et al., 2008)	Ensayo clínico abierto, multicéntrico, de un solo brazo fase II. Dispone de datos de seguimiento ampliados a 2 años para el estudio START-C (CA180013), un estudio internacional, de 75 centros, con LMC-FC resistente o intolerante al imatinib. Métodos: 387 pacientes resistentes al imatinib o intolerantes. La dosis inicial fue dasatinib 70 mg dos veces al día, con escaladas de dosis (90 mg dos veces al día) o reducciones (50 o 40 mg dos veces al día) permitidas por falta de respuesta o toxicidad. El desenlace primario fue la respuesta citogenética mayor. Resultados: Después de un seguimiento mínimo de 24 meses, se observó RCM en 62% (IC 95% 57-67%), RCC en 53%. Las respuestas citogenéticas fueron duraderas, con un 88% de pacientes manteniendo la respuesta a los 24 meses. La supervivencia libre de progresión a los 24 meses fue del 80% (75% en pacientes con intolerancia al imatinib y 94% en intolerancia al imatinib). La supervivencia global a los 24 meses fue del 94% (92% en pacientes con intolerancia al imatinib y 100% en pacientes intolerantes al imatinib). Las toxicidades de grado 3-4 incluyeron trombocitopenia (49%) y neutropenia (50%), derrame pleural (9%), disnea (6%), hemorragia (4%), diarrea (3%) y fatiga (3%). El 3% de los pacientes intolerantes a imatinib desarrollaron toxicidades similares de grado 3-4; todos pudieron continuar el tratamiento después de la reducción de la dosis. La aparición de una nueva toxicidad de mayor grado entre los 12 y 24 meses fue poco frecuente. Conclusión: Dasatinib es bien tolerado en pacientes con LMC-FC e induce respuestas citogenéticas altamente duraderas y resultan en una PFS del 80% a los 24 meses.
(H. M. Kantarjian et al., 2007)	Ensayo clínico abierto de un solo brazo fase II (NCT00109707). Métodos: Se administraron 400 mg de nilotinib por vía oral dos veces al día a 280 pacientes con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia (Ph +) en fase crónica (LMC-FC) después de la falla o intolerancia al imatinib. Los pacientes tuvieron al menos 6 meses de seguimiento y se evaluaron las respuestas hematológicas y citogenéticas, así como la seguridad y la supervivencia genera. Resultados: Nilotinib fue efectivo en pacientes con mutaciones BCR-ABL asociadas con resistencia a imatinib (excepto T315I), y también en pacientes con un mecanismo de resistencia independiente de las mutaciones BCR-ABL. Los eventos adversos fueron en su mayoría de leves a moderados, y hubo intolerancia cruzada mínima con imatinib. Se observaron neutropenia y trombocitopenia de grados 3 a 4 en el 29% de los pacientes; Se observaron derrames pleurales o pericárdicos en 1%

	(ninguno fue severo). En resumen, el nilotinib es altamente efectivo y seguro en pacientes con LMC-FC después de una falla o intolerancia al imatinib. Conclusión: Nilotinib es altamente activo y seguro, y proporciona un tratamiento efectivo alternativo para pacientes cuya enfermedad se vuelve resistente o intolerante al imatinib

Anexo 3. Estimación de costos tratamiento de segunda línea

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		Total mg presentación	Valor mín ponderado mg/UI	Valor prom ponderado mg/UI	Valor máx ponderado mg/UI	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín anual	Valor prom anual	Valor máx anual
				Dosis	Cantidad anual mg/UI											
Dasatinib	50 mg - Caja por 30 tabletas recubiertas en blíster por 10 tab c/u	20072874-5	100	140 mg al día	51.100	1.500	$2.053	$2.326	$2.661	N/A	$287.407	$325.703	$372.479	$104.903.736	$118.881.455	$135.954.878
	100 mg - Caja por 30 tabletas recubiertas en blíster de ACLAR/Aluminio blíster por 10 tab c/u	20072872-5	100			3.000										
	70 mg - Caja por 30 tabletas recubiertas en blíster de ACLAR/Aluminio blíster por 10 tab c/u	20072871-5	100			2.100										
	100 mg - Caja por 30 tabletas recubiertas en frasco PEAD sello de aluminio y tapa rosca	20002502-1	100			3.000										
Nilotinib	150 mg - Caja por 120 capsulas en blíster PVC/PVDC cajas x 40 capsulas c/u	20025951-7	100	800 mg al día	292.000	18.000	$371	$393	$398	Circular 03 de 2017	$297.086	$314.297	$318.158	$108.436.493	$114.718.519	$116.127.652
	200 mg - Caja por 120 capsulas en blíster PVC/PVDC aluminio envase calendario	19988218-8	100			24.000										

Anexo 4. Estimación de costos medicamentos de eventos adversos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		Total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín anual	Valor prom anual	Valor máx anual
				Dosis	Cantidad anual mg/UI											
Pegfilgrastim	6 mg/0.6 ml - Caja con una jeringa de vidrio incolora tipo I, aguja de acero inoxidable y protector de aguja gris (interior de goma y exterior de polipropileno)	20066850-1	100	6 mg por evento	6	6	$ 143.727	$ 176.619	$ 218.892	N/A	$862.361	$1.059.716	$1.313.354	$862.361	$1.059.716	$1.313.354
	6 mg/0.6 ml - Presentación kit: Caja por 1 bandeja con jeringa prellenada con 0.60 ml de solución inyectable, jeringa de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, protector manual de aguja en bandeja y un dispositivo on-body injector amgen en bandeja	19959519-6	100			6										
	6 mg/0.6 ml - Caja por 1 bandeja con una jeringa prellenada con 0.64 ml de solución inyectable, jeringa de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, protector manual de aguja en bandeja y un dispositivo on-body injector amgen en bandeja.	19959519-5	100			6										

	6 mg/0.6 ml - Caja por 1 bandeja con una jeringa prellenada con 0.6ml de solución inyectable, jeringa de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja más inserto.	19959519-2	100			6										

Anexo 5. Estimación de costos de procedimientos para línea base (12 primeros meses de tratamiento)

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% uso	Valor Unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor Mínimo	Caso Base	Valor Máximo
Transaminasa glutamicopiruvica o alanino amino transferasa [TGP-ALT]	903866	4	100	$10.148	$12.685	$13.192	$15.019	$50.739	$52.768	$60.075
Transaminasa glutamico oxalacetica o aspartato amino transferasa [TGO-AST]	903867	4	100	$10.148	$12.685	$13.192	$15.019	$50.739	$52.768	$60.075
Bilirrubinas total y directa	903809	4	100	$11.257	$14.071	$14.634	$16.660	$56.283	$58.534	$66.639
Calcio por colorimetría	903810	4	100	$7.728	$9.661	$10.047	$11.438	$38.642	$40.188	$45.752
Cariotipo para estados leucémicos	908411	3	100	$303.110	$378.888	$394.043	$448.603	$1.136.663	$1.182.130	$1.345.810
Creatinina en suero, orina u otros	903825	4	100	$6.933	$8.666	$9.013	$10.261	$34.666	$36.052	$41.044
Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	902210	14	100	$24.675	$30.844	$32.077	$36.519	$431.811	$449.083	$511.264
Hormona estimulante del tiroides [TSH]	904902	4	100	$53.740	$67.176	$69.863	$79.536	$268.702	$279.450	$318.143

Magnesio	903854	4	100	$16.711	$20.889	$21.725	$24.733	$83.556	$86.899	$98.931
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	4	100	$8.210	$10.263	$10.673	$12.151	$41.050	$42.692	$48.603
Potasio	903859	4	100	$18.750	$23.437	$24.375	$27.750	$93.749	$97.499	$110.999
Sodio	903864	4	100	$13.351	$16.689	$17.356	$19.760	$66.755	$69.426	$79.039
Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada	890302	4	100	$28.024	$35.030	$36.431	$41.475	$140.119	$145.724	$165.901
Total								**$2.493.474**	**$2.593.213**	**$2.952.274**

Anexo 6. Estimación de costos anuales de procedimientos dada respuesta citogenética completa (RCC)

Nombre Procedimiento	**Código CUPS**	**Cantidad**	**% uso**	**Valor Unitario**				**Valor Total**		
				Tarifa ISS 2001	**Tarifa ISS 2001+25 %**	**Tarifa ISS 2001+30 %**	**Tarifa ISS 2001+48 %**	**Valor Mínimo**	**Caso Base**	**Valor Máximo**
Transaminasa glutamicopiruvica o alanino amino transferasa [TGP-ALT]	903866	4	100	$10.148	$12.685	$13.192	$15.019	$50.739	$52.768	$60.075
Transaminasa glutamico oxalacetica o aspartato amino transferasa [TGO-AST]	903867	4	100	$10.148	$12.685	$13.192	$15.019	$50.739	$52.768	$60.075
Bilirrubinas total y directa	903809	4	100	$11.257	$14.071	$14.634	$16.660	$56.283	$58.534	$66.639
Calcio por colorimetría	903810	4	100	$7.728	$9.661	$10.047	$11.438	$38.642	$40.188	$45.752
Cariotipo para estados leucémicos	908411	1	100	$303.110	$378.888	$394.043	$448.603	$378.888	$394.043	$448.603
Creatinina en suero, orina u otros	903825	4	100	$6.933	$8.666	$9.013	$10.261	$34.666	$36.052	$41.044
Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	902210	4	100	$24.675	$30.844	$32.077	$36.519	$123.374	$128.309	$146.075

Hormona estimulante del tiroides [TSH]	904902	4	100	$53.740	$67.176	$69.863	$79.536	$268.702	$279.450	$318.143
Magnesio	903854	4	100	$16.711	$20.889	$21.725	$24.733	$83.556	$86.899	$98.931
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	4	100	$8.210	$10.263	$10.673	$12.151	$41.050	$42.692	$48.603
Diagnóstico molecular de enfermedades	908412	1	100	$946.909	$1.183.636	$1.230.981	$1.401.425	$1.183.636	$1.230.981	$1.401.425
Potasio	903859	4	100	$18.750	$23.437	$24.375	$27.750	$93.749	$97.499	$110.999
Sodio	903864	4	100	$13.351	$16.689	$17.356	$19.760	$66.755	$69.426	$79.039
Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada	890302	4	100	$28.024	$35.030	$36.431	$41.475	$140.119	$145.724	$165.901
Total								**$2.610.899**	**$2.715.334**	**$3.091.304**

Anexo 7. Estimación de costos anuales de procedimientos dada respuesta citogenética parcial (RCP)

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% uso	Valor Unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor Mínimo	Caso Base	Valor Máximo
Transaminasa glutamicopiruvica o alanino amino transferasa [TGP-ALT]	903866	4	100	$10.148	$12.685	$13.192	$15.019	$50.739	$52.768	$60.075
Transaminasa glutamico oxalacetica o aspartato amino transferasa [TGO-AST]	903867	4	100	$10.148	$12.685	$13.192	$15.019	$50.739	$52.768	$60.075
Bilirrubinas total y directa	903809	4	100	$11.257	$14.071	$14.634	$16.660	$56.283	$58.534	$66.639
Calcio por colorimetría	903810	4	100	$7.728	$9.661	$10.047	$11.438	$38.642	$40.188	$45.752
Cariotipo para estados leucémicos	908411	4	100	$303.110	$378.888	$394.043	$448.603	$1.515.551	$1.576.173	$1.794.413
Creatinina en suero, orina u otros	903825	4	100	$6.933	$8.666	$9.013	$10.261	$34.666	$36.052	$41.044
Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	902210	4	100	$24.675	$30.844	$32.077	$36.519	$123.374	$128.309	$146.075

Hormona estimulante del tiroides [TSH]	904902	4	100	$53.740	$67.176	$69.863	$79.536	$268.702	$279.450	$318.143
Magnesio	903854	4	100	$16.711	$20.889	$21.725	$24.733	$83.556	$86.899	$98.931
Nitrógeno ureico [BUN]	903856	4	100	$8.210	$10.263	$10.673	$12.151	$41.050	$42.692	$48.603
Diagnóstico molecular de enfermedades	908412	4	100	$946.909	$1.183.636	$1.230.981	$1.401.425	$4.734.544	$4.923.925	$5.605.700
Potasio	903859	4	100	$18.750	$23.437	$24.375	$27.750	$93.749	$97.499	$110.999
Sodio	903864	4	100	$13.351	$16.689	$17.356	$19.760	$66.755	$69.426	$79.039
Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada	890302	4	100	$28.024	$35.030	$36.431	$41.475	$140.119	$145.724	$165.901
Total								**$7.298.470**	**$7.590.408**	**$8.641.388**

Anexo 8. Estimación de costos de procedimientos para el manejo de eventos adversos

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% uso	Valor Unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor Mínimo	Caso Base	Valor Máximo
Aplicación de la unidad de plaquetas	912003	1	100	$17.395	$21.743	$22.613	$25.744	$21.743	$22.613	$25.744
Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada	890302	1	100	$28.024	$35.030	$36.431	$41.475	$35.030	$36.431	$41.475
Deshidrogenasa láctica [LDH]	903828	1	100	$12.881	$16.101	$16.745	$19.063	$16.101	$16.745	$19.063
Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	902210	6	100	$24.675	$30.844	$32.077	$36.519	$185.062	$192.464	$219.113
Liquido pleural [examen físico y citoquímico con recuento y morfología de leucocitos, glucosa y LDH]	903852	1	100	$46.090	$57.613	$59.918	$68.214	$57.613	$59.918	$68.214

Procesamiento de la unidad de concentrado de plaquetas leucoreducidas o deleucocitadas estándar	911103	1	100	$59.083	$73.854	$76.808	$87.443	$73.854	$76.808	$87.443
Proteínas totales en suero y otros fluidos	903863	1	100	$6.933	$8.666	$9.013	$10.261	$8.666	$9.013	$10.261
Radiografía de tórax (P.A. o A.P y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral con bario)	871121	4	100	$46.281	$57.851	$60.165	$68.496	$231.404	$240.660	$273.982
Tomografía axial computada de tórax	879301	1	100	$226.229	$282.787	$294.098	$334.820	$282.787	$294.098	$334.820
Toracentesis de drenaje o descompresiva	340101	1	100	$128.023	$160.028	$166.430	$189.474	$160.028	$166.430	$189.474
Internación general en servicio de complejidad alta, habitación unipersonal	S11301	6	100	$229.668	$287.085	$298.568	$339.909	$1.722.510	$1.791.410	$2.039.452
Total								**$2.794.798**	**$2.906.590**	**$3.309.041**

Anexo 9. Costo dispositivos médicos eventos adversos

Dispositivo	Indicación	Cantidad	% de uso	Valor Unitario	Valor Mínimo	Caso Base	Valor Máximo
Filtro desleucocitador de plaquetas	Aplicación unidad de plaquetas	1 (hasta para 6 unidades de plaquetas)	100	$117.100	$112.596	$117.100	$133.314
Total					**$112.596**	**$117.100**	**$133.314**