

Estudios Primarios

Medwave, Año XII, No. 4, Mayo 2012. Open Access, Creative Commons.

Adaptación a Colombia y Venezuela del modelo económico dasatinib primera línea del York Health Economics Consortium para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Autores: Juan E. Valencia⁽¹⁾, John J. Orozco⁽²⁾

Filiación: ⁽¹⁾Associate HEOR Manager, Bristol Myers-Squibb de Colombia, Cali, Colombia

⁽²⁾Docente Investigador, Universidad CES, Medellín, Colombia

Correspondencia: jjorozco@miune.net

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2012.04.5348>

Ficha del Artículo

Citación: Valencia JE, Orozco JJ. Adaptación a Colombia y Venezuela del modelo económico dasatinib primera línea del York Health Economics Consortium para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Medwave* 2012 May;12(4) doi: 10.5867/medwave.2012.04.5348

Fecha de envío: 31/12/2011

Fecha de aceptación: 15/3/2012

Fecha de publicación: 1/5/2012

Origen: no solicitado, ingresado por FTS

Tipo de revisión: con revisión externa por 3 revisores, a doble ciego

Resumen

Objetivo: Basados en una evaluación económica de costo-efectividad del dasatinib primera línea en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) realizada por el Consorcio de York, y previo análisis de transferibilidad de datos, se realizó una adaptación de ésta a Colombia y Venezuela. Se compararon los costos y la relación de costo-efectividad del uso de la dosis de 100 mg/día de dasatinib *versus* 400 mg/día de imatinib y 600 mg/día de nilotinib para cada fase de la enfermedad, como tratamientos de primera línea, con incrementos a 140 mg/día de dasatinib, 800 mg/día de imatinib y 800 mg/día de nilotinib en una segunda línea de tratamiento. **Métodos:** El modelo original consideró aquellos pacientes con diagnóstico de LMC que no hubieran recibido tratamiento previo. Para realizar la adaptación de la evaluación económica se asumieron las probabilidades de cambio, para lo cual se consideraron tres fases, crónica, acelerada y muerte, a lo largo de toda la vida y con una tasa de descuento del 3,5% para los costos y beneficios. Los resultados del modelo incluyeron los costos de cada alternativa de tratamiento con dasatinib, nilotinib o imatinib y los años de vida ajustados a calidad ganada. Los costos se expresan en pesos colombianos y bolívares fuertes del año 2011. **Resultados:** El dasatinib produjo la mayor cantidad de años de vida ajustados a calidad, tanto para Colombia como para Venezuela con 10,67 y 10,53 QALYs respectivamente, en comparación con 10,10 y 9,97 QALYs en cada caso para el imatinib y 10,50 y 10,36 QALYs para el nilotinib. Los costos esperados por QALY en Colombia fueron de \$ 108.174.020 para el dasatinib, \$ 80.826.556 para el imatinib y \$ 134.747.281 para el nilotinib. En Venezuela fueron de BsF 222.970 para el dasatinib, BsF 213.142 para el imatinib y BsF 269.193 para el nilotinib. El dasatinib fue dominante sobre el nilotinib en ambos países. **Conclusiones:** El dasatinib fue más efectivo que el imatinib y el nilotinib, además mostró mejores índices de costo-efectividad que el nilotinib siendo dominante en ambos países. Aunque hubo un aumento de los costos en general, esto se debe al aumento en los años de vida ganados y, por lo tanto, a un mayor uso de recursos médicos y medicamentos.

Abstract

Objective: To adapt an economic model of frontline dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia developed by the York Consortium to the health care settings in Colombia and Venezuela. **Methods:** The original model considered treatment of naïve patients with CML and a Markov's model with probabilities of change between chronic, accelerated phases and death, over a patient's lifetime. The applied discount rate is 3.5% for both costs and benefits. Direct medical and treatment costs, and mortality rates were taken from the local published data and WHO life tables. Costs are expressed in 2011 Colombian pesos and Venezuelan strong bolivars. **Results:** Dasatinib 100 mg/day as frontline

treatment for CML produced the greatest number of QALYs, both in Colombia and Venezuela with 10.67 and 10.53 QALYs respectively, compared with 10.10 and 9.97 QALYs for imatinib and 10.50 and 10.36 QALYs for nilotinib. The expected cost per QALY in Colombia was \$ 108.174.020 for dasatinib, \$ 80.826.556 for imatinib and \$ 134.747.281 for nilotinib. The expected cost per QALY in Venezuela was BsF 222.970 for dasatinib, BsF 213.142 for imatinib and BsF 269.193 for nilotinib. Dasatinib was dominant to nilotinib in both countries. **Conclusions:** In the frontline treatment for CML in Colombia and Venezuela, dasatinib had greater QALYs than both imatinib and nilotinib, and demonstrated cost-effectiveness relative to nilotinib. There was an increase in overall costs, due to the increase in life years gained and thus a greater use of overall health care resources.

Palabras clave: leucemia mieloide, imatinib, dasatinib, nilotinib, costo efectividad, transferibilidad, leukemia myeloid, cost-effectiveness, transferability

Abreviaturas:

BsF: Bolívares Fuertes

CHR: Complete Hematologic Response (respuesta hematológica completa)

CCyR: Complete Cytogenetic Response (respuesta citogenética completa)

CyR: Cytogenetic Response (respuesta citogenética)

DASISION: Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naïve CML-CP Patients

ENESTnd: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio (incremento de costo-efectividad)

IRIS: International Randomized Study of Interferon and STI571 (estudio interferón versus imatinib)

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

PCyR: Partial Cytogenetic Response (respuesta citogenética parcial)

OS: Overall Survival (análisis de supervivencia)

PFS: Progression Free Survival (supervivencia libre de progresión de la enfermedad)

PHR: Partial Hematologic Response (respuesta hematológica parcial)

QALY: The Quality-Adjusted Life Year (años de vida ajustados por calidad)

RH: Respuesta Hematológica

RM: Respuesta Molecular

RMM: Respuesta Molecular Mayor

SAE: Serious Adverse Event (tasas de eventos adversos serios)

Introducción y objetivos

El actual estándar de tratamiento para la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es el mesilato de imatinib oral (Gleevec®, Glivec®), siguiendo las recomendaciones de diversos organismos de evaluación de tecnologías sanitarias en diversos países. El tratamiento con imatinib ha demostrado altas tasas de respuesta y un mejor pronóstico, especialmente en los pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica^{1,2}. Sin embargo, una gran preocupación sobre el uso de imatinib es la aparición de resistencia. Una respuesta duradera con imatinib es difícil de lograr en los pacientes con resistencia previa, aún con dosis altas. Teniendo en cuenta las limitaciones para el trasplante de médula ósea, las opciones de tratamiento en la LMC se limitan tras el fracaso de imatinib.

En el año 2006 fue aprobado en Estados Unidos y en la Unión Europea el medicamento dasatinib, un inhibidor multiobjetivo de la tirosin-kinasa BCR-ABL, SRC, c-Kit, ephrin y PDGFR, que ha demostrado ser seguro y efectivo en las tres fases de la LMC cromosoma Filadelfia positivo^{3,4,5}. Una respuesta durable, tanto hematológica como citogenética, ha sido demostrada con el dasatinib en un número de estudios clínicos fase II, en pacientes con LMC^{6,7,8,9,10}.

También se ha propuesto la utilización de otro medicamento inhibidor de la SRC-ABL kinasa como es el nilotinib a dosis de 600 a 800 mg en la fase crónica y en la fase acelerada¹¹. En octubre de 2010 *The York Health Economics Consortium*, presentó para *Bristol Myers Squibb* el reporte final de la investigación "An Economic Evaluation of Dasatinib in the First-Line Treatment of Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia"¹². Este trabajo, fundamentado en los hallazgos de los ensayos clínicos DASISION¹³ y ENESTnd¹⁴, mostró que el medicamento dasatinib está asociado con un incremento en la expectativa de vida y en los años de vida ajustados por calidad (QALYs por sus siglas en inglés *Quality Adjusted Life Year*) con un costo efectivo incrementado de 36,435 libras por QALY, y en la gran mayoría, los costos aumentados se debían a un incremento en la expectativa de vida asociada con el tratamiento con dasatinib.

La eficacia del tratamiento de la LMC puede ser medido a nivel hematológico, citogenético y molecular. Una respuesta hematológica (RH) se mide por la cantidad de células inmaduras en un conteo sanguíneo completo después del tratamiento. La respuesta hematológica puede ser completa (CHR) o parcial (PHR). Una respuesta citogenética (CyR) después del tratamiento se mide por la cantidad de células con el cromosoma Ph+. Una respuesta citogenética completa (CCyR) como presencia de 0% de Ph+ en las células y respuesta citogenética parcial (PCyR)

como un 1% a 34% de células Ph+. Una respuesta molecular (RM) se mide por la cantidad de BCR-ABL en la médula ósea o la sangre periférica. Una respuesta molecular mayor (RMM) se ha definido como ≥ 3 -log reducción de BCR-ABL. Niveles más profundos de la respuesta se han asociado con un mejor pronóstico de la LMC. En la actualidad, un CyR es el marcador de la lucha contra la enfermedad en el largo plazo, ya que existe una fuerte relación entre CyR y supervivencia^{15,16}.

El presente trabajo adapta el modelo analítico a las condiciones de costos, de práctica médica y de mortalidad en estos dos países. Teniendo en cuenta que existe concordancia entre las guías y protocolos latinoamericanos e ingleses en el manejo de la LMC y que se requiere explorar alternativas de acción para el manejo de pacientes tanto en la fase crónica como en las fases acelerada y blástica, es importante hacer un análisis de costos y de costo efectividad de los medicamentos dasatinib, imatinib y nilotinib. Este trabajo hace una evaluación económica de dasatinib en el tratamiento de la LMC en pacientes que no han recibido tratamiento previo, en comparación con los medicamentos imatinib y nilotinib, utilizando para ello la adaptación del modelo desarrollado por el Consorcio de Economía de la Salud de York.

Métodos

Considerando que los actuales resultados de efectividad clínica de los medicamentos bloqueadores de la tirosin-kinasa en pacientes con LMC están reportados en estudios de corto plazo, y que es posible que los costos y los beneficios continúen durante el resto de la vida, es necesario pensar en un modelo predictivo que nos permita dar respuesta a esta interrogante.

Para tal fin, el consorcio de York usó un modelo con la información disponible en el corto plazo y construyó sobre la misma el modelo predictivo de los costos y beneficios para el resto de la vida del paciente, asociados con los diferentes tratamientos. El enfoque de un modelo de Markov permite asumir las probabilidades de cambio en los diferentes estadios de salud de la enfermedad y, por ende, los efectos sobre los resultados y costos para los diferentes tratamientos. El modelo consideró la evaluación de dos estadios de la LMC, la fase crónica y la fase progresiva. También incluyó la muerte en el modelo.

Los pacientes recibieron dasatinib, imatinib o nilotinib como tratamiento de primera línea con la posibilidad de cambiar a un tratamiento de segunda línea después de doce meses. Adicionalmente, los pacientes cambian a "tratamiento *post* falla" cuando pasan a la fase progresiva.

El trasplante de médula ósea fue excluido del modelo como tratamiento directo debido a que en el ensayo clínico *International Randomized Study of Interferon and ST1571* (IRIS), de donde se tomaron datos de progresión para el modelo, el impacto del trasplante ya fue incluido indirectamente.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de la estructura del modelo y las posibilidades de cambio entre un estado y

otro, incluyendo la muerte. Para cada secuencia de tratamiento se calcularon los resultados y los costos. Lo resultados se efectuaron en términos de años de vida ganados y de años de vida ajustados por calidad. Los costos, se calcularon en términos de los recursos utilizados en cada estado multiplicados por el costo de cada unidad de recurso. Para el desarrollo del modelo, *The York Consortium* usó un paquete de Microsoft Excel con periodos mensuales con probabilidades de cambio de un paciente de un estado a otro durante cada período.

Los costos fueron calculados desde la perspectiva del proveedor, es decir, desde el Sistema Nacional de Salud de Inglaterra (NHS en inglés). El horizonte de tiempo para el análisis fue desde el comienzo del tratamiento y durante toda la vida del paciente hasta su muerte. Se consideraron aquellos pacientes con diagnóstico de LMC que no hubieran recibido tratamiento previo. Para el caso de la adaptación del modelo a Colombia y Venezuela, se debieron considerar los costos de acuerdo al medio.

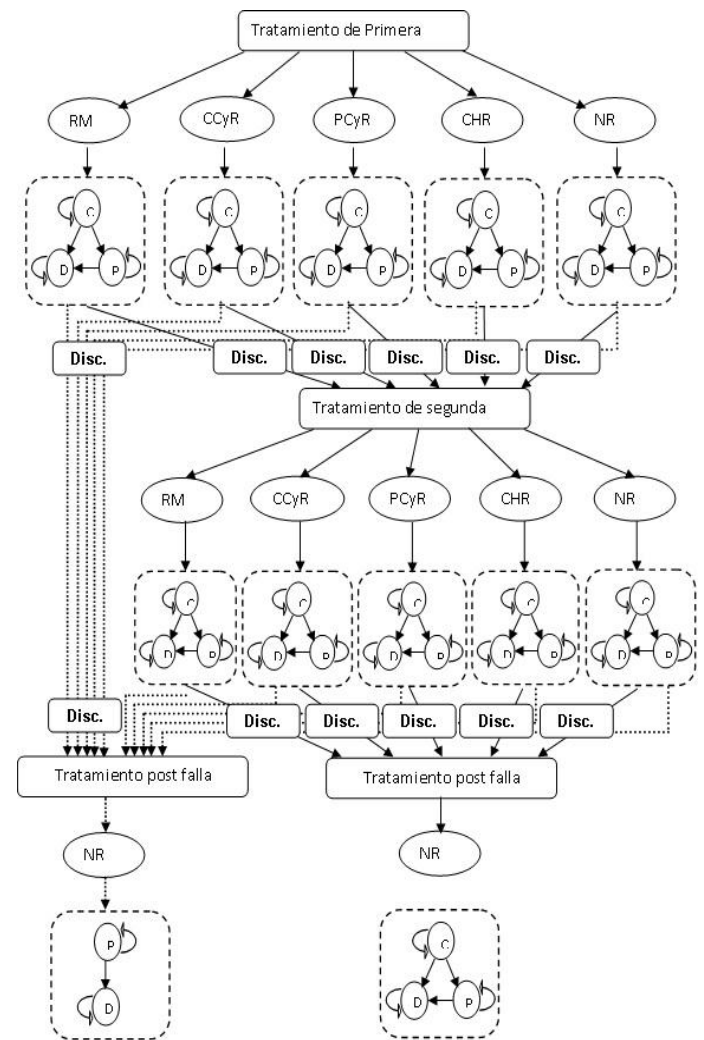


Figura 1. Estructura del modelo de Markov.

El modelo

Se incluyeron en el presente trabajo pacientes con LMC sin discriminación de sexo. Se asumió un promedio de edad de 55 años al comienzo del tratamiento. Teniendo en cuenta que el diseño del modelo es de tipo determinístico, todos los costos y resultados esperados en salud son reportados por paciente. Sin embargo, para el modelo de Markov se utiliza una cohorte hipotética inicial de 1.000 pacientes.

Las probabilidades de respuesta para el dasatinib e imatinib se basaron en los datos del ensayo clínico DASISION y del ensayo clínico ENESTnd para el caso del nilotinib. Estas tasas de respuesta se aplicaron en el modelo para determinar el pronóstico esperado del paciente, el cual se basó en la mejor respuesta a doce meses.

Análisis de transferibilidad

Para evaluar la posibilidad de hacer la transferibilidad del modelo, se asumieron las recomendaciones de la fuerza de tareas en buenas prácticas de investigación en transferibilidad de data en evaluación de tecnología en salud¹⁷.

De acuerdo al análisis realizado al modelo de *Bristol-Myers Squibb* y los ensayos clínicos y evaluaciones de costo-efectividad utilizados, se encontró que los supuestos iniciales eran relevantes para Colombia y Venezuela. En segundo lugar, se encontró que se podían asumir el mismo horizonte de tiempo e iguales tasas de descuento¹⁸.

Adicionalmente, se realizó un análisis comparativo entre los patrones de manejo médico contemplados en los estudios clínicos y evaluaciones económicas referenciadas, con los patrones médicos colombianos y venezolanos utilizados para el tratamiento de los diferentes estados de la LMC, no encontrándose diferencias relevantes entre éstos¹⁹.

Revisados los trabajos de investigación citados en el modelo, encontramos que en la gran mayoría de éstos se incluyeron todos los pacientes con LMC, independientemente de la presencia de otras comorbilidades y no se realizó ningún tipo de selección muestral con exclusión por grupo étnico o procedencia.

Las tasas de mortalidad varían para cada entorno, por lo que se asumieron las tasas de mortalidad del observatorio de salud global de la Organización Mundial de la Salud para Colombia y Venezuela actualizadas al año 2009²⁰.

Consideramos entonces que, de acuerdo a la evaluación realizada, era posible hacer la transferibilidad del modelo a Colombia y Venezuela efectuando ajustes a los costos y a las tasas de mortalidad y conservando los patrones de tratamiento, la efectividad, utilidades y probabilidades de transición entre un estado de salud y otro, incluyendo la probabilidad de abandono de la primera línea de

tratamiento o de la segunda, así como el tratamiento *post* falla.

Análisis de calidad del modelo de York

Dentro del análisis de transferibilidad del trabajo de York, se tuvo como primer criterio la relevancia y pertinencia del trabajo al entorno colombiano y venezolano. Se encontró que el trabajo tenía una etapa clara de definición del problema y del objetivo, además del modelo a emplear el cual fue consistente con la perspectiva, el alcance y los objetivos del mismo.

Los supuestos del modelo fueron transparentes y estuvieron adecuadamente justificados. Las opciones fueron claramente definidas y sustentadas. Estas alternativas, junto con los diferentes estados de la leucemia, reflejaron adecuadamente los estados de la enfermedad y del cuadro clínico subyacente y los ciclos fueron definidos en términos de la historia natural de la enfermedad.

Las fuentes de los datos de efectividades fueron adecuadamente seleccionadas y los datos fueron apropiadamente utilizados dentro del modelo. A partir de éstos se calcularon debidamente las probabilidades de transición entre estados. Tanto para los costos como para las utilidades incorporados al modelo, estuvieron bien referenciadas y justificadas, realizándose en forma transparente. Finalmente, los resultados del modelo fueron bien y suficientemente explicados y justificados. Teniendo en cuenta este análisis, se concluyó que el modelo no sólo era relevante y pertinente al entorno colombiano y venezolano, sino que cumplía con los criterios de calidad para ello.

Respuesta al tratamiento

De acuerdo al modelo enunciado, se usaron ciclos mensuales para calcular la progresión de la enfermedad y el uso de recursos. Al final del primer periodo, los pacientes en la fase crónica, acelerada o blástica se enfrentaban a uno de los siguientes resultados:

- Sin respuesta al tratamiento
- Respuesta hematológica completa (CHR)
- Respuesta Citogenética Parcial y Respuesta hematológica completa (PCyR)
- Respuesta Citogenética Completa y Respuesta hematológica completa (CCyR)
- Respuesta Molecular (MR)
- Muerte.

Las probabilidades de respuesta se basaron en los datos de 12 meses del ensayo clínico DASISION¹⁹ para dasatinib e imatinib y en los datos de 12 meses del ensayo clínico Nilotinib primera línea ENESTnd²⁰. Las tasas aplicadas para determinar el pronóstico del paciente se fundaron en la mejor respuesta en los 12 meses.

El modelo contempla tres líneas iniciales de tratamiento para pacientes con LMC a saber: imatinib, dasatinib o nilotinib. Luego pueden cambiar a una de las otras dos

alternativas o permanecer en el mismo tratamiento antes de cambiar a tratamiento de *post* falla.

Hay dos importantes razones para discontinuar el tratamiento. La primera es que el paciente descontinúe el tratamiento, lo cual se relaciona con la respuesta al primer año, y la segunda razón se asocia con la necesidad de cambiar de tratamiento en relación con la progresión de la enfermedad.

Datos

Los datos de respuesta para dasatinib 100 mg e imatinib 400 mg fueron tomados por los investigadores del *York Consortium* del ensayo clínico CA180-056. La respuesta para el nilotinib fue tomado del ensayo ENESTnd.

La Tabla I muestra la mejor respuesta al tratamiento con cada terapia, tomado del CA180-056 y del ensayo ENESTnd. Para dasatinib 100 mg e imatinib 400 mg, la mejor respuesta dentro de los 12 meses fue identificada del CA180-056. Para nilotinib 600 mg, MMR y PCyR, como fue publicada en ENESTnd en Saglio et al., CCyR como mejor respuesta fue asumida como la diferencia entre CCyR (por ejemplo 80,1%) y MMR dentro de los 12 meses (44%) de ENESTnd.

La CHR como mejor respuesta para nilotinib fue calculada sobre la base de los datos publicados del CHR en Cortés et al de un 98%.

Para obtener una tasa de CHR mutuamente excluyente, se calculó la diferencia entre el total CHR y CCyR + MMR. Se asumió que los no respondedores eran la diferencia entre 100 (MMR + CCyR + CHR).

Tratamiento	Mejor respuesta inicial					Fuente
	No resp ^b	CHR ^c	PCyR ^d	CCyR ^e	MR ^f	
Dasatinib 100 mg	5.41%	6.18%	4.25%	38.22%	45.95%	Análisis de CA180-056
Imatinib 400 mg	2.31%	11.15%	14.62%	43.85%	28.08%	Análisis de CA180-056
Nilotinib 600 mg	2.00%	13.60%	4.30%	36.10%	44.00%	Saglio NEJM 2010 Cortes JCO 2010

Tomado del trabajo de York Consortium

Tabla I. Mejor respuesta por tratamiento.

El pronóstico del paciente basado en la respuesta inicial al tratamiento, se calculó siguiendo el análisis de sobrevida OS (*Overall Survival*) y de sobrevida libre de progresión de la enfermedad PFS (*Progression Free Survival*), del ensayo clínico IRIS. Este contempló el seguimiento de largo plazo de una cohorte de pacientes tratados con imatinib.

Los datos fueron usados posteriormente para producir una serie de resultados sobre un potencial período de nueve años. Se generaron curvas de Kaplan-Meier para PFS y OS del ensayo IRIS de acuerdo a cada uno de los grupos de respuesta.

Categoría de tasa de respuesta	Tasa mutuamente excluyente	Referencia	Cálculos para tasas de mejor respuesta a 12 meses, mutuamente excluyentes
MMR	44 %	Saglio NEJM 2010 Figura 1	Como fue publicado
CCyR	36.1%	Saglio NEJM Índice Suplementario - Tabla 4 (CCyR=80.1%)	CCyR=MMR=36.1%**
PCyR	4.3%	Saglio et al Índice Suplementario Tabla 4	As published
CHR	13.6%	Cortes et al Jan 2010 JCO v28 (CHR=98%)	CHR=98-44-36.1-4.3=13.6% No respuesta = 100-MMR-CCyR-PCyR-CHR
No Respuesta	2%	--	

Tomado del trabajo de York Consortium

Tabla II. Referencias y cálculos para mutuamente excluyentes mejores tasas de respuesta a los 12 meses para nilotinib 300 mgs. dos veces al día.

Teniendo en cuenta que los datos reportados en el estudio para PFS y OS fueron reportados a 60 y a 42 meses respectivamente, fue necesario hacer extrapolación de los resultados. Para esto se asumió que la tasa de progresión y de mortalidad fue igual a la observada durante el último año del ensayo publicado. Estas curvas fueron luego aplicadas a las respuestas de corto plazo al dasatinib del ensayo clínico CA180-056²¹ y usadas para modelar el pronóstico de largo plazo de los pacientes dentro de este modelo.

La probabilidad de discontinuar el tratamiento dependió de la terapia en uso y de la respuesta del paciente. La probabilidad de discontinuación del tratamiento de segunda línea está basada en las tasas PFS de acuerdo a mejor respuesta en CA180-034. La probabilidad de discontinuación se asume igual para los tres tratamientos.

Eventos adversos serios

Las tasas de eventos adversos serios SAE (*Serious Adverse Event*) fueron tomadas de los ensayos clínicos de primera línea DASISION y ENESTnd. Todos los SAE del dasatinib 100 mg/día, fueron tomados de DASISION y las tasas de eventos adversos del nilotinib 600 mg/día fueron tomadas del ENESTnd. Para el caso del imatinib, se tomaron datos del DASISION y del ENESTnd cuando era aplicable.

Cada ocurrencia de un SAE resulta en un aumento de los costos y una disminución de la utilidad. La frecuencia de utilización de los recursos se hizo de acuerdo a la opinión de clínicos.

Tasas de mortalidad

La probabilidad de muerte relacionada con la leucemia depende del estado de salud en que se encuentre el paciente y su respuesta al tratamiento. Su sobrevivencia se basa en la revisión de resultados de largo plazo del ensayo clínico IRIS²².

La mortalidad no relacionada con la leucemia depende de la edad del paciente. Su sobrevivencia se calcula a partir de la terminación del seguimiento en el estudio IRIS.

Utilidades

Las utilidades para cada estado son presentadas en la Tabla III. Estas utilidades se multiplican por la cantidad de años que el paciente dure en cada estado de salud y así obtener los QALYs.

Estado de Salud y Respuesta	Utilidad	Fuente
Crónica sin respuesta	0.680	Resultados Oxford
Crónica con respuesta	0.850	Resultados Oxford
Progresiva	0.500 ^a	Resultados Oxford
Muerte	0.000	Supuesto

a - Se asume igual a la del paciente en fase acelerada con respuesta. Tomado del trabajo de York Consortium

Tabla III. Utilidades por estado de salud.

Uso de recursos y costos

Los principales recursos usados en el tratamiento de la LMC incluyeron medicamentos formulados, atenciones ambulatorias y exámenes paraclínicos de monitoreo. Los efectos del trasplante de medula ósea fueron indirectamente incluidos en este estudio.

Para el cálculo de los costos de los tratamientos médicos en Colombia se utilizó el Decreto 2.423 de 1996 del entonces Ministerio de Salud, actualizado al año 2011²³, así como los manuales tarifarios del Instituto de los Seguros Sociales²⁴ y referentes de negociación entre aseguradores y prestadores.

En el caso de los tratamientos médicos en Venezuela se consultó a un experto que utilizó como referencia los costos en instituciones privadas clase A y C, de acuerdo a la denominación de las normas Covenin²⁵. Estos costos son ajustados cada tres meses de acuerdo al índice inflacionario.

El promedio de los costos de los tratamientos farmacéuticos se calculó de las dosis recomendadas en un período de 12 meses, multiplicado por el costo de una simple dosis.

En la Tabla V se muestra el costo mensual de cada tratamiento. Los costos de los medicamentos fueron tomados de los reportes de las tarifas máximas permitidas para la comercialización por parte del Ministerio de Protección Social y de la Liga Colombiana Contra el Cáncer, para el caso de Colombia, y de precios ofertados

en las recientes compras del IVSS (Abr-May/2011) para Venezuela. Estos precios se reportan en las respectivas monedas nacionales, es decir, pesos colombianos y bolívares fuertes del año 2010.

	Venezuela		Colombia	
	BsF	Fuente	Pesos	Fuente
Visitas Ambulatorias				
Enfermera	Bs 190	Referentes contratos entre prestadores y aseguradores	\$ 71.375	Manuales ISS Referentes contratos entre prestadores y aseguradores
Hematólogo/Oncólogo	Bs 351		\$ 30.886	SOAT 2011
Tests				
Recuento de Células sanguíneas	Bs 40		\$ 14.300	SOAT 2011
Análisis Citogenético	Bs 800		\$ 226.200	SOAT 2011
Aspiración de medula ósea con biopsia	Bs 936		\$ 222.041	SOAT 2011
FISH	Bs 252		\$ 48.621	Manuales ISS
PCR	Bs 895		\$ 3.826	Referentes contratos entre prestadores y aseguradores
Citometría de flujo	Bs 250		\$ 248.414	SOAT 2011
Análisis citoquímico	Bs 35		\$ 9.500	Manuales ISS Referentes contratos entre prestadores y aseguradores
Extendido de Sangre periférica	Bs 60		\$ 8.479	SOAT 2011
Rx de Torax	Bs 124		\$ 42.800	SOAT 2011
TAC de Torax	Bs 1.653		\$ 311.000	SOAT 2011
Química Sanguínea	Bs 900		\$ 3.826	Manuales ISS Referentes contratos entre prestadores y aseguradores
Mutación Kinasa Domain	Bs 921		\$ 248.414	SOAT 2011
Proteína C - Reactiva	Bs 216		\$ 30.200	SOAT 2011
Electrocardiograma	Bs 238		\$ 29.300	SOAT 2011
Endoscopia Digestiva Superior	Bs 800		\$ 241.700	SOAT 2011
Hospitalización				
Día de Guardia	Bs 2.123		\$ 703.501	Manuales ISS Referentes contratos entre prestadores y aseguradores
Día UCI	Bs 2.129		\$ 887.500	SOAT 2011
Otros				

Tabla IV. Costos por unidad de recurso.

Evaluación económica

A continuación presentamos los resultados de efectividad de costos y el análisis de costo efectividad incremental.

Resultados de efectividad: caso base

Los pacientes tratados con dasatinib experimentaron más años de vida ganados y más QALYs comparado con los pacientes tratados con imatinib y nilotinib tanto en Colombia como en Venezuela. Con dasatinib se obtuvieron 10,7 y 10,53 QALYs en Colombia y Venezuela respectivamente en comparación 10,1 y 9,97 QALYs

obtenidos con el imatinib y 10,5 y 10,36 QALYs obtenidos con el nilotinib. Igualmente se obtuvieron más años de vida ganados con el dasatinib que con el imatinib y nilotinib tanto en Colombia como en Venezuela.

Tratamiento de Primera Línea	Dosis	Colombia		Venezuela	
		Costo / Presentación	Costo Mensual	Costo / Presentación	Costo Mensual
Dasatinib	100mg/day	\$ 6.420.680	\$ 6.879.300	Bs 11.611	Bs 11.773
Imatinib	400mg/day	\$ 4.434.752	\$ 4.751.520	Bs 10.467	Bs 10.613
Nilotinib	600mg/day	\$ 9.092.944	\$ 7.306.830	Bs 18.489	Bs 15.064

Tratamiento de Segunda Línea	Dosis	Colombia		Venezuela	
		Costo Mensual	Costo Mensual	Costo Mensual	Costo Mensual
Dasatinib	100mg/day	\$ 6.420.680	\$ 6.879.300	Bs 11.611	Bs 11.773
Imatinib	400mg/day	\$ 4.434.752	\$ 4.751.520	Bs 10.467	Bs 10.613
Nilotinib	800mg/day	\$ 9.092.944	\$ 9.742.440	Bs 18.489	Bs 20.085
Dasatinib (Dosis Alta)	140mg/day	\$ 8.988.953	\$ 9.631.020	Bs 12.402	Bs 16.482
Imatinib (Dosis Alta)	800mg/day	\$ 4.434.752	\$ 9.503.040	Bs 10.467	Bs 21.225

Tratamiento Post Falla	Costo Mensual	Costo Mensual
PFT (paliativo)	\$ 1.145.099	Bs 1.353

Tabla V. Costos por unidad de tratamiento.

	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib
		Incremental	Incremental
Costos Tratamiento de Primera Línea	\$ 948.832.085	\$ 614.980.046	\$ 333.852.039
Costos Tratamiento de Segunda Línea	\$ 94.338.992	\$ 93.804.403	\$ 534.589
Costos tratamientos post-falla	\$ 5.210	\$ 5.358	(\$ 148)
Costos Medicos (incluyendo SAE)	\$ 111.148.684	\$ 107.315.934	\$ 3.832.750
Costos Totales	\$ 1.154.324.971	\$ 816.105.740	\$ 338.219.231
QALYs	10,67	10,10	0,57
Años de Vida	12,73	12,04	0,69
Relacion Costo / Efectividad por QALY	\$ 108.174.020	\$ 80.826.556	\$ 134.747.281
Relacion Costo / Efectividad por AVG	\$ 90.691.780	\$ 67.794.130	\$ 113.173.485
Costo Incremental por QALY		\$ 589.214.895	Dominante
Costo Incremental por Año Vida Ganado		\$ 490.169.501	Dominante

Tabla VI. Costo efectividad incremental dasatinib versus imatinib y nilotinib en Colombia.

	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib
		Incremental	Incremental
Costos Tratamiento de Primera Línea	Bs 1.601.990	Bs 1.356.348	Bs 245.643
Costos Tratamiento de Segunda Línea	Bs 159.758	Bs 207.458	-Bs 47.700
Costos tratamientos post-falla	Bs 5.148	Bs 5.278	-Bs 130
Costos Medicos (incluyendo SAE)	Bs 580.974	Bs 556.366	Bs 24.608
Costos Totales	Bs 2.347.870	Bs 2.125.450	Bs 222.421
QALYs	10,53	9,97	0,56
Años de Vida	12,56	11,89	0,67
Relacion Costo / Efectividad por QALY	Bs 222.970	Bs 213.142	Bs 9.828
Relacion Costo / Efectividad por AVG	Bs 186.931	Bs 178.790	Bs 8.141
Costo Incremental por QALY			Bs 398.603
Costo Incremental por Año Vida Ganado			Bs 330.926

Tabla VII. Costo efectividad incremental dasatinib versus imatinib y nilotinib en Venezuela.

Resultados de costos: caso base

Cuando el dasatinib es usado en el tratamiento de la LMC se obtiene un costo total para cada paciente de \$ 1.154.324.971 y BsF 2.347.870 en Colombia y Venezuela respectivamente. Estos costos corresponden a los tratamientos farmacológicos y a los costos médicos directos incluyendo los eventos adversos severos.

Análisis incremental de costo efectividad: caso base

El tratamiento con dasatinib obtiene 0,57 y 0,56 QALYs en Colombia y Venezuela, adicionales a los obtenidos con el imatinib. También obtiene 0,17 QALYs en Colombia y Venezuela extras a los obtenidos con nilotinib.

Estos mayores QALYs obtenidos sobre el imatinib tienen un costo incremental de \$ 589.214.895 y de BsF 398.603 por QALY. Con respecto al nilotinib, el dasatinib presenta dominancia en ambos países. Es decir, no solo es más efectivo, sino que también es menos costoso.

Análisis de sensibilidad univariado

Además de los resultados de costos y de costo-efectividad, se realizó un análisis de sensibilidad univariado con el fin de evaluar el cambio en el ICER para diferentes cambios en variables claves. Los cambios en las variables se pueden observar en las tablas VIII y IX, tanto para el dasatinib como para los tratamientos comparados.

En el caso de Colombia el dasatinib continuó siendo dominante con respecto al nilotinib cuando se realizaron cambios en las tasas de descuento del 2% y del 5%. Sólo perdió su dominancia cuando se incrementó el valor del dasatinib en un 20% y cuando se disminuyó el valor del nilotinib, también en un 20%.

	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib
	C/E	C/E	Incremental
Tasa de descuento 5% para costos y	107.715.084	90.875.712	432.881.764
Tasa de descuento 2% para costos y	107.776.832	90.932.841	377.413.244
Dasatinib - 20%	88.446.844	90.923.620	44.878.931
Dasatinib + 20%	127.067.490	90.923.620	762.858.793
Imatinib - 20%	107.757.167	74.981.435	684.301.002
Imatinib + 20%	107.757.167	106.865.805	123.436.723
Nilotinib - 20%	107.757.167		90.643.221
Nilotinib + 20%	107.757.167		130.445.303

Tabla VIII. Análisis de sensibilidad univariado para Colombia.

En Venezuela, el dasatinib continuó mostrando su dominancia sobre el nilotinib en todos los cambios de valores.

	Dasatinib		Imatinib		Nilotinib	
	C/E	C/E	Incremental	C/E	Incremental	
Tasa de descuento 5%	Bs 224.724	Bs 212.895	Bs 456.280	Bs 268.903	Dominante	
Tasa de descuento 2%	Bs 223.771	Bs 213.532	Bs 390.459	Bs 269.595	Dominante	
Dasatinib - 20%	Bs 191.716	Bs 213.300	Dominante	Bs 269.328	Dominante	
Dasatinib + 20%	Bs 256.903	Bs 165.966	-Bs 51.853	Bs 269.328	Dominante	
Imatinib - 20%	Bs 224.309	Bs 181.936	Bs 981.073			
Imatinib + 20%	Bs 224.309	Bs 244.664	Dominante			
Nilotinib - 20%	Bs 224.309			Bs 226.633	Bs 81.763	
Nilotinib + 20%	Bs 224.309			Bs 312.023	Dominante	

Tabla IX. Análisis de sensibilidad univariado para Venezuela.

Discusión

Esta adaptación del modelo de *York*, permitió comparar los costos y los beneficios en salud del medicamento dasatinib, asociados al tratamiento de pacientes con LMC, *versus* el imatinib y el nilotinib.

Este análisis permitió mostrar que el tratamiento con el dasatinib es más efectivo pero más costoso que el imatinib con un ICER de \$ 589.214.895 y de BsF 398.603 por QALY, para Colombia y Venezuela respectivamente. Con respecto al nilotinib, el dasatinib fue menos costoso y más efectivo en ambos países, es decir, fue dominante.

Limitaciones del análisis

Las principales limitaciones que el grupo de *York* plantea a su trabajo, se relacionan con el bajo número de casos diagnosticados con leucemia cada año. Esto hace que sea difícil obtener información confiable e información en prácticas de tratamiento y, por ende, se dificulta el estimar adecuadamente el consumo de recursos.

En esta misma línea, la limitación más relevante que expresa el consorcio de *York* es que el análisis usó un modelo basado en la mejor respuesta de cada tratamiento, pero a corto plazo.

En efecto, si la mejor respuesta es un buen indicador de sobrevivencia y de sobrevivencia libre de enfermedad, sería importante para el trabajo validar esta información contra datos reales. Sin embargo, todavía no se cuenta con ensayos de larga data que hayan realizado comparaciones entre los tratamientos. Por otra parte, la clave de la diferencia entre los pacientes tratados con dasatinib y nilotinib fue la tasa inicial de mejor respuesta.

Para el caso de la transferibilidad de datos, las principales limitaciones se relacionan con los estudios clínicos. En dichos estudios, aunque no se menciona selección muestral con sesgos por grupos étnicos o por ingresos económicos, el hecho de corresponder a países con características idiosincráticas diferentes, puede introducir un sesgo en la adaptación del modelo.

La segunda limitación está relacionada con la valoración de los estados de salud, lo cual se basa en la percepción de la población inglesa. No obstante, mientras en nuestros países no se tenga valores estandarizados para los diferentes estados de salud, necesariamente deberemos tomar referencias foráneas.

Conclusiones

La presente adaptación del modelo permitió comparar los costos y los beneficios en salud asociados al tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con dasatinib *versus* imatinib y nilotinib. El análisis mostró que el dasatinib fue más efectivo que el imatinib y el nilotinib en términos de QALYs y de años de vida ganados, tanto en Colombia como en Venezuela.

En ambos países, el dasatinib fue dominante con respecto al nilotinib. Sin embargo, debido al aumento de los costos el ICER con respecto al imatinib fue de \$ 589.214.895 y de BsF 398.603 para Colombia y Venezuela respectivamente.

Los mayores costos se dieron en el tratamiento de primera línea y fueron menores en el tratamiento de segunda línea para el dasatinib en ambos países.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran que este estudio recibió apoyo financiero de Bristol-Myers Squibb. John J. Orozco declara ser docente e investigador de la Universidad CES, y Juan E. Valencia declara ser Associate HEOR Manager en Bristol-Myers Squibb. Los autores declaran no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor principal.

Aspectos éticos

Al tratarse de una adaptación de un modelo de evaluación económica previamente realizado, durante el análisis de transferibilidad sólo se utilizaron del trabajo original las probabilidades de cambio entre estados, tomadas a su vez de estudios clínicos previamente publicados. Para recalcular los resultados para Colombia y Venezuela se tomaron datos generales relacionados con costos de los medicamentos y de los tratamientos médicos directos, así como las probabilidades de muertes publicadas por la Organización Mundial de la Salud.

Referencias

1. Reksodiputro AH, Syafei S, Prayogo N, Karsono B, Rinaldi I, Rajabto W, et al. Clinical characteristics and hematologic responses to Imatinib in patients with chronic phase myeloid leukemia (CML) at Cipto Mangunkusumo Hospital. *Acta Med Indones.* 2010 Jan;42(1):2-5. ↑ | [PubMed](#) |

2. Garside R, Round A, Dalziel K, Stein K, Royle P. The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2002;6(33):1-162. ↑ | [PubMed](#) |
3. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3207-13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood.* 2007 Sep 1;110(5):1438. ↑ | [CrossRef](#) |
5. Coutre S, Martinelli G, Dombret H, Hochhaus R, Larson G, Saglio A, et al. Dasatinib (D) in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in lymphoid blast crisis (LB-CML) or Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph_ALL) who are imatinib (IM)-resistant (IM-R) or intolerant (IM-I): the CA180015 'START-L' study. *J Clin Oncol.* 2006 Jun;24(18) suppl 6528. ↑ | [Link](#) |
6. Quintana-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Jabbour E, O'Brien S, et al. Dynamics of molecular response to dasatinib (BMS-354825) in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol.* 2006;24(Suppl):6525. ↑ | [Link](#) |
7. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15;354(24):2531-41. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Sherbenou DW, Heinrich MC, Deininger MW, et al. Combined Abl inhibitor therapy for minimizing drug resistance in chronic myeloid leukemia: Src/Abl inhibitors are compatible with imatinib. *Clin Cancer Res.* 2005 Oct 1;11(19 Pt 1):6987-93. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science.* 2004 Jul 16;305(5682):399-401. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Tokarski J, Newitt J, Lee F, Lombardo L, et al. The crystal structure of Abl kinase with BMS-354825, a dual SRC/ABL kinase inhibitor. *Blood* 2004;104:553. ↑
11. Rosti G, le Coutre P, Bhalla K, Giles F, Ossenkoppele G, Hochhaus A, et al. A phase II study of nilotinib administered to imatinib resistant and intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007 Jun;25(18S): 7007. ↑ | [Link](#) |
12. Taylor M, Patton TC. An Economic Evaluation of Dasatinib in the First-Line Treatment of Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia. York Health Economic consortium. Bristol-Myers SQUIBB, October 2010. ↑
13. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, et al. Dasatinib study - Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *NEJM* 2010;109(8):1556-60. ↑
14. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002 Feb 28;346(9):645-52. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Aoki E, Kantarjian H, O'Brien S. Correlation of Different Responses to Imatinib on Survival of Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Accelerated (AP) and Blast Phase (BP). Houston, Texas: MDACC, 2004. ↑
17. Drummond M, Barbier M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health* 2009;12:4:409-418. ↑ | [CrossRef](#) |
18. Edejer T.T, Baltussen R., Adam T., R. Making Choices in Health: WHO Guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003. ↑
19. Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, Bendit I, Best-Aguilera C, Enrico A, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer.* 2010 Nov 1;116(21):4991-5000. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Life tables 2009. Global Health Observatory. World Health Organization. ↑ | [Link](#) |
21. An Economic Evaluation of Dasatinib in the First-Line Treatment of Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia. York Health Economic consortium. Bristol-Myers SQUIBB, October 2010. ↑
22. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2003 Mar 13;348(11):994-1004. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Ministerio de Protección Social. Decreto 2423 de 1996. Por el cual se determina la nomenclatura y clasificación de los procedimientos médicos, quirúrgicos y hospitalarios del Manual Tarifario y se dictan otras disposiciones. República de Colombia: Diario Oficial No. 42.961, 20 Enero 1997. ↑
24. República de Colombia, EPS Seguro Social. Acuerdo No 256 de diciembre 19 de 2001. Manual de Tarifas. ↑ | [Link](#) |
25. Normas COVENIN. Venezuela: Centro de Publicaciones, Sistemas y Servicios para la Construcción Civil, 2011. ↑ | [Link](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.