



## INFORME TÉCNICO 61

### EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD, Y ANÁLISIS ECONÓMICO DE LA INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCÍTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLÁSICA

UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD  
UAE – CRES

Bogotá, D.C., Noviembre de 2011

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –  
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia  
[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**

\* Documento en Revisión de Estilo



## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. PREGUNTA (S) DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>3. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA .....</b>	<b>5</b>
<b>4. REVISIONES RELACIONADAS CON LAS TECNOLOGÍAS A EVALUAR .....</b>	<b>10</b>
4.1. INDICACIÓN INVIMA .....	10
4.2. INDICACIÓN CRES.....	10
<b>5. EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN.....</b>	<b>11</b>
5.1. REVISIÓN DE LA LITERATURA CLÍNICA: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD .....	11
5.2. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	16
5.3. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD .....	16
5.4. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE LITERATURA ECONÓMICA .....	17
5.5. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	21
<b>6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.....</b>	<b>24</b>
<b>7. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA .....</b>	<b>24</b>
<b>8. LIMITACIONES Y ALCANCE DE LA EVALUACIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>9. CONCLUSIONES DEL GRUPO EVALUADOR .....</b>	<b>26</b>
<b>10. RECOMENDACIÓN FINAL.....</b>	<b>26</b>
<b>11. REFERENCIAS.....</b>	<b>28</b>
<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>32</b>
12.1. ANEXO 1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD .....	32
12.2. ANEXO 2. ESTUDIOS ECONÓMICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD .....	32
12.3. ANEXO 3. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD .....	32
12.4. ANEXO 4. RELACIÓN DE ARTÍCULOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS .....	36



## Introducción

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano se basa en un esquema de aseguramiento de dos tipos de poblaciones: a) una con capacidad de pago, la cual aporta a la financiación de un fondo público que paga su prima (UPC) y b) una población sin capacidad de pago que es asegurada con recursos del Estado (subsidiada), mediante una prima especial (UPC-S). Para garantizar la salud de sus afiliados, el sistema ofrece un plan de beneficios (POS) que contiene las prestaciones (servicios de salud), las cuales deben ser garantizadas por los aseguradores (EPS y EPS-S).

Los cambios tecnológicos en salud, es decir, la aparición de nuevas tecnologías sanitarias, obligan a que el Plan de beneficios (POS y POS-S) se actualice de manera permanente. La Unidad Administrativa Especial – Comisión de Regulación en Salud (UAE-CRES) según se lo define la Ley 1122 de 2007 y la Ley 1438 de 2011 debe realizar una actualización integral y sistemática para el presente año por lo que fue aprobada en sesión de Comisión del 02 de Junio de 2011 la metodología para la Actualización Integral del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Esta metodología incluye como uno de sus procesos fundamentales la evaluación de tecnologías para las tecnologías incluidas en el POS actual, para tecnologías potencialmente obsoletas y evaluación de nuevas tecnologías.

En el proceso de actualización la UAE- CRES realizó un proceso de priorización donde se estableció una lista de tecnologías agrupadas por indicaciones basadas en las necesidades de salud de la población. En consecuencia las evaluaciones se realizarían para una o varias tecnologías simultáneamente frente a una indicación específica con el apoyo de expertos que tienen la función de dar conceptos de carácter científico.

El presente Informe Técnico realiza una revisión de la evidencia relacionada con efectividad, seguridad y evaluación económica de inmunoglobulina antitimocítica en el tratamiento de anemia aplásica, con el fin de aportar un concepto técnico – científico desde la evidencia para que sirva de soporte a la CRES para el análisis y toma de decisiones en la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS).

## 1. Resumen

**Objetivo:** Revisar la evidencia relacionada a efectividad, seguridad y costo efectividad del uso de la inmunoglobulina antitimocítica en el tratamiento de la anemia aplásica con el objetivo de evaluar su posible incorporación en el POS colombiano.

### Problema de investigación:

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo



Ante el panorama de incluir nuevas tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud Colombiano, la anemia aplásica corresponde a una de las patologías de mayor priorización en función de su alta carga de enfermedad por lo que se busca estudiar la evidencia disponible de la inmunoglobulina antitimocítica sobre sus seguridad, efectividad y costo efectividad, en pacientes con anemia aplásica.

**Metodología:** Se realiza una revisión de literatura científica, ensayos clínicos, estudios cuasi experimentales y revisiones sistemáticas con meta análisis, evaluaciones económicas completas y estudios comparativos de utilidad, con el fin de identificar evidencia sobre efectividad, seguridad y evaluaciones económicas.

La información recolectada es analizada en términos de calidad; acorde a la definición metodológica para Colombia y se emitió concepto basado en la evidencia analizada.

No se analiza la costo efectividad debido a que no se encontró evidencia que permitiera inferir la eficacia de la inmunoglobulina antitimocítica de conejo y no se registraron ventas ni compras en el SISMED 2010 y 2011 por lo cual no se tenía la información necesaria para hacer el análisis.

Con base en el análisis de la información recolectada se emite concepto de acuerdo a la solicitud de la CRES dentro de la aplicación de la metodología de actualización del POS para Colombia en el 2011.

**Resultados:** No se encontró evidencia que permitiera inferir la eficacia de la inmunoglobulina antitimocítica de conejo y para la inmunoglobulina antitimocítica de caballo. No se pudo estimar algún costo debido a que no se reportaron ventas ni compras en el SISMED.

## 2. Pregunta (s) de Investigación

Teniendo en cuenta que:

- No hay un consenso en la literatura que asuma que una inmunoglobulina es superior a otra y que el país no se posee información consolidada sobre la eficacia, efectividad, seguridad y costo efectividad de la inmunoglobulina antitimocítica para el contexto colombiano, los tomadores de decisión no pueden elegir racionalmente entre las tecnologías para el manejo de anemia aplásica.
- Que los recobros de la familia de la inmunoglobulina-gama globulinas ocuparon el lugar número 11 en el país con una cifra de \$ 25,484,080,840 (10)

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo



- La inmunoglobulina se ha establecido como una de las tecnologías a ser evaluadas para la Inclusión en el POS como “resultado del análisis de guías de práctica clínica, normas técnicas y solicitudes asociadas a la carga de enfermedad.” (11) (12)

Se plantea la pregunta: ¿La inmunoglobulina antitimocítica es eficaz, efectiva, segura, costo efectiva en pacientes adultos con diagnóstico de anemia aplásica, de tal manera que pueda recomendarse su inclusión dentro del plan de beneficios para Colombia (POS)? Ver tabla 2.

**Tabla 1 Componentes de la metodología PECO**

COMPONENTES	CONTENIDO
Pacientes-consumidores-participantes	Hombres y mujeres de cualquier raza o edad con diagnóstico de anemia aplásica.
Exposición	Tratamiento de primera o segunda línea con inmunoglobulina antitimocítica.
Comparación	Inmunoglobulina antitimocítica en monoterapia contra otros agentes inmunosupresores aprobados en el POS para esta indicación (azatioprina, ciclosporina, corticoides). Inmunoglobulina antitimocítica con azatioprina y corticoides contra azatioprina corticoides. Inmunoglobulina antitimocítica con ciclosporina y corticoides contra ciclosporina. Inmunoglobulina antitimocítica con ciclosporina y corticoides contra inmunoglobulina corticoides.
Resultados ( <i>Outcomes</i> )	Supervivencia a 1, 2, 3, 4, 5 años Calidad de vida Hemorragia Respuesta al tratamiento Frecuencia de reacciones adversas

**Fuente: Elaboración propia de los autores**

### 3. Descripción de la tecnología

La anemia aplásica hace parte del grupo de anemias hipoproliferativas junto a otras lesiones de la médula ósea (mielodisplasias, aplasia eritrocitaria pura, y mieloptisis). La anemia aplásica puede ser hereditaria (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) o adquirida (1) (2). La tabla clasificación de la anemia aplásica presenta las causas de la anemia aplásica según su tipo.

**Tabla 2. Clasificación de la anemia aplásica**

ADQUIRIDA	HEREDITARIA
Radiación Fármacos y agentes químicos Virus Epstein-Barr Hepatitis (no virus A, B o C)	Anemia de Fanconi Disqueratosis congénita Síndrome de Schwachman-Diamond Disgenesia reticular

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo



Parvovirus B19 VIH-1 Fascitis eosinofílica Timoma Idiopática	Trombocitopenia amegacariocítica Anemias aplásicas familiares Preleucemia (monosomía 7) Síndromes no hematológicos (down, Dubowitz, Seckel)
--	--

Fuente: Dezern AE, et al. Wali R, et al. (1) (2)

Desde el punto de vista fisiopatológicos se produce una grave alteración del compartimiento celular hematopoyético siendo reemplazado el tejido funcional por grasa. En estos casos se presenta la disminución, llegando casi a ser inexistentes, las células progenitoras de las líneas hematopoyéticas. En las causas hereditarias existe un defecto de la información genética de las células madre. En los casos adquiridos los mecanismos conducen a la muerte celular y baja supervivencia de las células progenitoras. Los fenómenos de autoinmunidad en el cual el sistema inmunológico recluta la respuesta inflamatoria contra la médula ósea constituyen otro evento fisiopatológicos de importancia capital en la explicación de los procesos que están detrás de esta enfermedad (3) (4).

Esta enfermedad conduce al desarrollo de hemorragia ante traumas leves o incluso sin ninguna pérdida en la solución de continuidad de la piel o mucosas. Se presentan la debilidad, disnea e infecciones a repetición (5) (6).

En Europa la incidencia de la anemia aplásica adquirida es de dos casos por cada millón de personas-año y en Asia de cinco a siete casos por millón de personas-año. La distribución por sexos es similar. La supervivencia de los pacientes muestra variaciones según el tipo de tratamiento que reciban: con medidas de soporte es del 47.8%, terapia inmunosupresora es del 68.1% y con el trasplante de células madre hematopoyéticas del 81.8% (7) (8).

El enfoque terapéutico de la anemia aplásica adquirida se basa en dos principios fundamentales: reemplazo celular y supresión de la respuesta inmunológica. El tratamiento con el trasplante de médula ósea tiene como inconveniente que requiere de un donante completamente histocompatible. La ciclosporina, azatioprina e inmunoglobulina antitimocítica son los medicamentos que se utilizan en el tratamiento inmunosupresor de estos pacientes (9).

La inmunoglobulina antitimocítica derivada del caballo es un tratamiento utilizado en el manejo de los pacientes con anemia aplásica. La inmunoglobulina es activa sobre los linfocitos T induciendo la depleción de esta línea celular dependiente del complemento, por otra parte, la inmunoglobulina reconoce moléculas implicadas en la cascada de activación de las células T (9). Aunque este es un medicamento que toma valor como parte de las herramientas terapéuticas para el manejo de la anemia aplásica no se ha realizado una evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y costo efectividad para su aplicación en Colombia que sustente su inclusión dentro del plan de beneficios POS.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo



Actualmente no existe ninguna alternativa en el POS para el manejo de la anemia aplásica cuando no se puede realizar trasplante de médula.

La inmunoglobulina antitimocítica está compuesta de inmunoglobulina G (IgG) policlonal contra linfocitos T humanos extraída de caballos o de conejos. Se obtiene al inmunizar estos animales con timocitos humanos. Se utiliza como inmunosupresor en la prevención y tratamiento de rechazo en trasplantes de órganos, de médula ósea y para el tratamiento de anemia aplásica moderada a severa en pacientes no aptos para trasplante de médula ósea, en esta última indicación solamente la inmunoglobulina equina ha mostrado eficacia.

Las indicaciones aprobadas por la FDA para cada una son diferentes, pues la equina tiene un mayor número de indicaciones debido a que es más inmunogénica, tal y como se puede apreciar en las tablas Tabla 4 y Tabla 5.

La IA (inmunoglobulina antitimocítica) leporina (de conejo) se encuentra aprobada desde Julio de 1996 en Colombia como inmunosupresor. En Estados Unidos la IA leporina (Thymoglobulin®) fue aprobada por la FDA desde enero 1999 para uso en trasplante. Sus indicaciones se presentan en la tabla 4.

La IA equina (de caballo) (Thymogam®) está activa en la base de datos del INVIMA desde Octubre de 2010 (13) y se encuentra aprobada desde Mayo de 2011 en Colombia como inmunosupresor. En Estados Unidos IA equina (ATGAM®) fue aprobada por la FDA desde 1981 para trasplante renal y para anemia aplásica desde septiembre de 1985. Sus indicaciones están en la tabla 5.

En Colombia son titulares de los registros sanitarios de este medicamento FRESENIUS A.G., BIOTEST A.G., BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED y GENZYME EUROPE B.V. Los autorizados para su importación y/o comercialización BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED, BIOTOSCANA FARMA S.A., AMAREY NOVA MEDICAL S.A., BIOTEST A.G., FRESENIUS A.G., GENZYME DE COLOMBIA S.A., GENZYME POLYCLONALS S.A.S., PRESQUIM LTDA. y SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A. Las marcas que se aprobadas en el país se pueden ver en la Tabla 3.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –  
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia  
[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**

\* Documento en Revisión de Estilo



**Tabla 3. Marcas de Inmunoglobulina antitimocítica comercializadas en Colombia**

MARCA	TITULAR	IMPORTADOR/COMERCIALIZADOR	INDICACIÓN
THYMOGAM®(**) (caballo) CUM 20024740	BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED	BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED, BIOTOSCANA FARMA S.A.	Tratamiento De <u>Anemia Aplástica</u> Moderada O Severa En Pacientes Que No Son Adecuados Para Tratamiento Con Trasplante De Médula Ósea *Profilaxis Y Tratamiento De Episodios De Rechazo En El Trasplante De Órganos”
TECELAC® (conejo) CUM 19918430	BIOTEST A.G	BIOTEST A.G, AMAREY NOVA MEDICAL S.A.	“**Profilaxis Del Rechazo Tisular Tras Un Trasplante De Corazón (En Combinación Con Inmunosupresores Como Azatioprina, Ciclosporina Y Glucocorticoides)
TIMOGLOBULINA® (conejo) CUM 113757	GENZYME EUROPE B.V.	GENZYME POLYCLONALS S.A.S., GENZYME DE COLOMBIA S.A., SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	“Prevención Y Tratamiento Del Rechazo En Transplantes De Riñón, Corazón, Páncreas, Hígado. Tratamiento De <u>Aplasia Medular</u> . La Prevención De La Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda Y Crónica Luego De Trasplante De Células Madre Hematopoyéticas. El Tratamiento De La Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda Corticorresistente.”
ATG-FRESENIUS S® (conejo) CUM 54757	FRESENIUS A.G.	FRESENIUS A.G., PRESQUIM LTDA.	“Agente Inmunosupresor De Título Elevado Indicado En El Trasplante De Organos Y Tejidos. Esta Indicado Preferentemente En El Tratamiento Y Profilaxis De La Crisis De Rechazo, Asi Como En El Tratamiento De Las Reacciones "Implante Versus Huesped", Solo O En Combinacion Con Otros Agentes Inmunosupresores.”

Fuente elaboración de los autores a partir del INVIMA (13) (14) (15) (16).

Nota subrayados fuera del texto. (\*\*)A pesar de que existe registro activo para el Thymogan® no se han reportado compras o ventas al SISMED.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –  
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia  
[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo





Tabla 4. Indicación de la FDA para la inmunoglobulina leporina

**INDICACIÓN FDA THYMOGLOBULIN® (INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCÍTICA LEPORINA)**

“Está indicada para el tratamiento de rechazo agudo de trasplante renal en conjunto con inmunosupresión concomitante”<sup>1</sup>.

Fuente: traducción de los autores del *label* de la FDA (17).

Tabla 5. Indicación de la FDA para la inmunoglobulina equina

**INDICACIONES FDA ATGAM® (INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCÍTICA EQUINA)**

**Trasplante renal**

Solución estéril de ATGAM es indicado en pacientes con trasplante renal para el manejo de rechazo. Cuando es administrada con terapia convencional en el momento del rechazo, incrementa la frecuencia de resolución del episodio de rechazo agudo. El medicamento también ha sido administrado como un complemento de otra terapia inmunosupresora para retrasar el inicio del primer episodio de rechazo. Datos acumulados hasta la fecha no han demostrado consistentemente mejoría en sobrevida funcional del injerto asociado con terapia para retrasar el inicio del primer episodio de rechazo.

**Anemia aplásica**

ATGAM es indicado para el tratamiento de anemia aplásica moderada en pacientes que son no aptos para trasplante de médula ósea. Cuando es administrada con un régimen de cuidados de soporte, ATGAM puede inducir remisión hematológica parcial o completa. En un ensayo controlado, pacientes tratados con ATGAM mostraron una proporción de mejoría estadísticamente más alta comparada con cuidado de soporte estándar a los 3 meses. Mejoría fue definida en términos de incremento sostenido en conteos de sangre periférica y reducción de necesidad de transfusión. Ensayos clínicos dirigidos en dos centros evaluaron la proporción de sobrevida a un año para pacientes con anemia aplásica severa y moderada a severa. 74 de 83 pacientes inscritos fueron evaluados según su respuesta al tratamiento. Los grupos de tratamiento estudiados fueron: 1) ATGAM y cuidado de soporte, 2) ATGAM administrado después de 3 meses de cuidado de soporte solamente, 3) ATGAM, infusión desigual de médula, andrógenos y cuidado de soporte, o 4) ATGAM, andrógenos y cuidado de soporte. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. La proporción de sobrevida a un año para los grupos de tratamiento combinados fue del 69%. Estos resultados de sobrevida pueden ser comparados con una proporción histórica de sobrevida cercana al 25% para pacientes que reciben cuidado de soporte estándar solamente.

La utilidad de ATGAM no ha sido demostrada en pacientes con anemia aplásica que son candidatos aptos para trasplante de médula ósea o en pacientes con anemia aplásica secundaria a enfermedad neoplásica, enfermedades de depósito, mielofibrosis, Síndrome de Fanconi, o en pacientes identificados como expuestos a agentes mielotóxicos o radiación. A la fecha, seguridad y eficacia no han sido establecidas en circunstancias diferentes a trasplante renal y anemia aplásica.”<sup>2</sup>

Fuente: traducción de los autores del *label* de la FDA (18)

<sup>1</sup>Texto original “Thymoglobulin is indicated for the treatment of renal transplant acute rejection in conjunction with concomitant immunosuppression”.

<sup>2</sup> Texto original “RENAL TRANSPLANTATION: ATGAM Sterile Solution is indicated for the management of allograft rejection in renal transplant patients. When administered with conventional therapy at the time of rejection, it increases the frequency of resolution of the acute rejection episode. The drug has also been administered as an adjunct to other immunosuppressive therapy to delay the onset of the first rejection episode. Data accumulated to date have not consistently demonstrated improvement in functional graft survival associated with therapy to delay the onset of the first

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)





## 4. Revisiones relacionadas con las tecnologías a evaluar

### 4.1. Indicación INVIMA

- Equina (De Caballo):
- Tratamiento De Anemia Aplásica Moderada O Severa En Pacientes Que No Son Adecuados Para Tratamiento Con Trasplante De Médula Ósea \*Profilaxis Y Tratamiento De Episodios De Rechazo En El Trasplante De Órganos”
- Leporina (De Conejo)
- Profilaxis Del Rechazo Tisular Tras Un Trasplante De Corazón (En Combinación Con Inmunosupresores Como Azatioprina, Ciclosporina Y Glucocorticoides); Prevención Y Tratamiento Del Rechazo En Trasplantes De Riñón, Corazón, Páncreas, Hígado. Tratamiento De Aplasia Medular. La Prevención De La Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda Y Crónica Luego De Trasplante De Células Madre Hematopoyéticas. El Tratamiento De La Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda Cortico resistente. Agente Inmunosupresor De Título Elevado Indicado En El Trasplante De Órganos Y Tejidos. Esta Indicado Preferentemente En El Tratamiento Y Profilaxis De La Crisis De Rechazo, Así Como En El Tratamiento De Las Reacciones "Implante Versus Huésped", Solo O En Combinación Con Otros Agentes Inmunosupresores.”

### 4.2. Indicación CRES

“Prevención y tratamiento de los episodios de rechazo en trasplante renal, anemia aplásica de moderada a grave en aquellos pacientes en los que no sea factible un trasplante de médula ósea; prevención y tratamiento de los episodios de rechazo en trasplante médula ósea.”

*rejection episode. APLASTIC ANEMIA: ATGAM is indicated for the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients who are unsuitable for bone marrow transplantation.” When administered with a regimen of supportive care, ATGAM may induce partial or complete hematologic remission. In a controlled trial, patients receiving ATGAM showed a statistically significantly higher improvement rate compared with standard supportive care at 3 months. Improvement was defined in terms of sustained increase in peripheral blood counts and reduced transfusion needs.*

*Clinical trials conducted at two centers evaluated the 1-year survival rate for patients with severe and moderate to severe aplastic anemia. Seventy-four of the 83 patients enrolled were evaluable based on response to treatment. The treatment groups studied consisted of 1) ATGAM and supportive care, 2) ATGAM administered following 3 months of supportive care alone, 3) ATGAM, mismatched marrow infusion, androgens, and supportive care, or 4) ATGAM, androgens, and supportive care. There were no statistically significant differences between the treatment groups. The 1-year survival rate for the pooled treatment groups was 69%. These survival results can be compared with a historical survival rate of about 25% for patients receiving standard supportive care alone.*

*The usefulness of ATGAM has not been demonstrated in patients with aplastic anemia who are suitable candidates for bone marrow transplantation or in patients with aplastic anemia secondary to neoplastic disease, storage disease, myelofibrosis, Fanconi's syndrome, or in patients known to have been exposed to myelotoxic agents or radiation.*

To date, safety and efficacy have not been established in circumstances other than renal transplantation and aplastic anemia.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo

## 5. Evidencia e interpretación

### 5.1. Revisión de la literatura clínica: Efectividad y seguridad

#### Metodología de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos, guías de manejo y revisiones sistemáticas con meta análisis. Como fuente primaria de información se establecieron los ensayos clínicos, en caso que estos no existieran o existiera una revisión sistemática reciente (no mayor a 2 años desde su publicación) se tomaría como fuente de análisis la revisión sistemática ya realizada.

En caso de no existir ninguno de estos dos (revisiones sistemáticas o ensayos clínicos) se tomaría como fuente de análisis la guía de manejo clínica más reciente que se encontrara. La búsqueda se realizó a través de la bases de datos PUBMED y Cochrane *Database* utilizando palabras clave MeSH. Los artículos, para ser incluidos, debían haber sido publicados entre enero del 2000 y agosto 31 del 2011, se aceptaron estudios en idiomas inglés y español. Se incluyeron estudios que compararan la inmunoglobulina antitimocítica contra placebo o contra otro tratamiento médico estuviera este o no, incluido en el POS. Como instrumento para la evaluación de la calidad y fuentes de sesgos de los estudios se utilizó el instrumento SIGN. Las tablas Tabla 6 y Tabla 7 presentan la estrategia de búsqueda de la literatura clínica.

**Tabla 6. Términos MeSH empleados en la búsqueda**

N.º PALABRA	PALABRAS CLAVE (MESH)
1	Antimitotic immunoglobulin (Text)
2	Antimitotic agents
3	Anemia
4	Hematologic disorders
5	acquired anemia

Fuente: Elaboración propia de los autores

**Tabla 7. Estrategia de búsqueda de literatura clínica**

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FASE
2 AND [3 AND 4]	EXPLORATORIA
2 AND 3	TENTATIVA
1 AND [3 OR 5]	DEFINITIVA

Fuente: Elaboración propia de los autores

#### Evaluación de calidad

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



La calidad de los estudios clínicos y epidemiológicos fue evaluada teniendo en cuenta los siguientes interrogantes para cada tipo de estudio:

### Ensayos clínicos:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de Paciente, Intervención-comparación y Resultados (*Outcomes*)
- ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
- ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?
- ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto el tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados
- ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
- ¿Aparte del tratamiento los grupos fueron tratados de igual modo?
- ¿Los resultados relevantes se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible?
- ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inicia el estudio se incluye en el análisis? Más del 80%
- ¿Es seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?
- ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignado? (análisis por intención de tratar)
- Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?
- ¿Los resultados del estudio son aplicables a la población objeto?

### Meta-Análisis:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?
- Valorar la pregunta en términos de paciente, intervención, comparación y resultados (*Outcomes*)
- ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología?
- ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?
- ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales?
- Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.
- ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados?
- Valorar la heterogeneidad (si existe). ¿Se intenta explicar? (análisis de sensibilidad de otros).
- Capacidad del estudio para minimizar sesgos escala ++,+,- ó -
- ¿El estudio resulta útil para responder a la pregunta?

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)





### Casos y controles:

- ¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?
- ¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?
- ¿Se han utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?
- ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?
- ¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?
- ¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?
- ¿Está claramente establecido que los controles no son casos?
- ¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?
- ¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio, los principales elementos de confusión posibles?
- Valore además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes.
- ¿Se presentan los intervalos de confianza?

### Cohortes:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en término de paciente, intervención, comparación y Resultado (*Outcomes*)
- ¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej. ¿Existen sujetos expuestos y no expuestos o sujetos con distintos grados de exposición o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes pronósticos?
- ¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se les propuso participar lo hicieron? (En cada una de las ramas).
- ¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?
- ¿Qué porcentaje de individuos o de cohortes reclutados en cada rama abandonaron el estudio antes de finalizar?
- ¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?
- ¿Los resultados finales están claramente definidos?
- ¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?
- Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?
- ¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?
- ¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable?

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**

\* Documento en Revisión de Estilo



Libertad y Orden



- ¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?
- ¿Se han identificado y tenido en cuenta de forma adecuada, en el diseño y en el análisis del estudio, los principales elementos de confusión posibles?
- Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes ¿se ha realizado un modelo de análisis multivariante?
- ¿Se presentan los intervalos de confianza?
- ¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique la respuesta con ++,+,-
- Teniendo en cuenta condiciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?
- ¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población de Colombia?

### Desarrollo

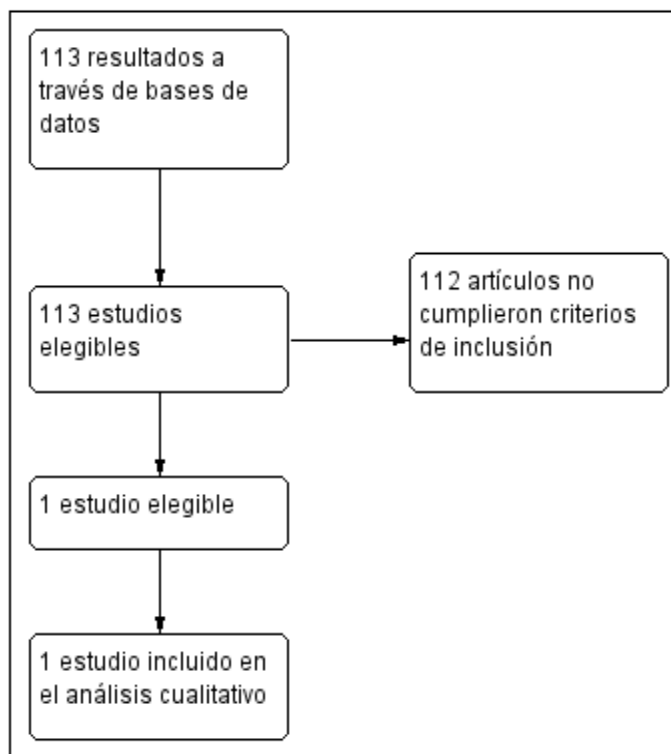
La búsqueda a través de bases de datos arrojó un total de 113 resultados (eliminando resultados duplicados). De ellos 112 no cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Se incluyó un estudio dentro del análisis cualitativo y aproximación cuantitativa de la información. La figura 1 presenta el diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda.

Figura 1 Diagrama de flujo prisma de la revisión de efectividad y seguridad

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –  
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia  
[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**

\* Documento en Revisión de Estilo



Fuente: Elaboración de los autores

La búsqueda en la base de datos PUBMED documentó 113 resultados y por Cochrane se encontraron 0 revisiones sistemáticas. En las tablas Tabla 8 y Tabla 9, se presentan los resultados obtenidos en las bases de datos.

**Tabla 8 Caracterización según base de datos y resultados incluidos de los resultados de la búsqueda Estudios clínicos (efectividad y seguridad)**

BASE DE BÚSQUEDA	ARTICULO ENCONTRADOS	ARTÍCULOS DESCARTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PUBMED	113	112	1
Cochrane Database	0	0	0

Nota: Ver Figura 1 Diagrama de flujo prisma de la revisión de efectividad

Se incluyó un ensayo clínico en el análisis de efectividad y seguridad. La Tabla 9 Estudio incluido en el análisis de efectividad y seguridad, presenta las características de los estudios incluidos para el análisis de efectividad y seguridad.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Tabla 9 Estudio incluido en el análisis de efectividad y seguridad**

AUTOR PRINCIPAL	AÑO DE PUBLICACIÓN	GRUPOS DE TRATAMIENTO
Fickhofen N	2003	Inmunoglobulina antitimocítica metilprednisolona, ciclosporina A, inmunoglobulina antitimocítica, metil prednisolona

Fuente: Elaboración propio de los autores

## 5.2. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

El estudio incluido tiene una buena calidad metodológica y un bajo riesgo de presentación de sesgos. La tabla 10 análisis de calidad. Revisión de efectividad, seguridad presenta la calificación de calidad del estudio.

**Tabla 10 Análisis de calidad. Revisión de efectividad y seguridad**

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN
Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia, Fickhofen et al	Nivel de evidencia 1+Grado de Recomendación A

Fuente: Elaboración de los autores

## 5.3. Resultados de efectividad y seguridad

En la Tabla 11, se presenta el resumen de la efectividad del tratamiento.

**Tabla 11 Resumen de la efectividad del tratamiento de inmunoglobulina antitimocítica Metilprednisolona VERSUS ciclosporina A inmunoglobulina metilprednisolona**

DESENLACE	ESTUDIOS	PARTICIPANTES	EFFECTO ESTIMADO RIESGO RELATIVO (M-H, FIXED, 95% CI)
Respuesta al tratamiento	Fickhofen	84	0.39; 0.90
Respuesta completa	Fickhofen	84	0.45; 6.85
Respuesta parcial	Fickhofen	84	1.39; 4.00
Respuesta a los 4 meses en anemia severa	Fickhofen	60	0.26, 0.88
Respuesta a 1 año	Fickhofen	84	0.95, 1.61
Respuesta a 11 años	Fickhofen	84	0.67, 1.40

Fuente: Elaboración de los autores a partir de las referencias

## Resultados de seguridad

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)





En la tabla 12 se presenta los resultados encontrados para seguridad.

**Tabla 12 Resumen de la efectividad del tratamiento de inmunoglobulina antitimocítica metilprenisolona versus ciclosporina A inmunoglobulina metilprednisolona**

DESENLACE	ESTUDIOS	PARTICIPANTES	MÉTODO ESTADÍSTICO	EFEECTO ESTIMADO
Muerte a los 4 meses	1	84	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.84 [0.58, 5.81]

Fuente: Elaboración de los autores a partir de Fikhofen

### Interpretación efectividad y seguridad

El esquema de manejo con la inmunoglobulina antitimocítica, metilprednisolona con o sin ciclosporina produce similares efectos sobre desenlaces clínicos. Igualmente los esquemas muestran un perfil de seguridad similar.

### 5.4. Metodología de la revisión de literatura económica

Metodología de la búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de evaluaciones económicas completas y estudios comparativos de utilidad.

La búsqueda se realizó a través de la bases de datos National Health System (NHS EED), Cost Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry), PUBMED, Biblioteca Virtual Em Saúde, International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Research Digest, utilizando palabras clave correspondientes a cada base de datos en aquellas donde es posible. Los artículos, para ser incluidos, deberían haber sido publicados entre enero del 1995 y agosto 31 del 2011, se aceptaron estudios en idiomas inglés y español. Se incluyeron estudios que compararan la inmunoglobulina antitimocítica contra los comparadores incluidos en el POSc y contra XXX sola o en combinación con un inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa.

Se realizó un análisis cualitativo de la información y un análisis de extrapolabilidad al contexto colombiano. Para esto se buscaron los costos aplicables al tercer pagador según las características del Sistema General de Seguridad en Salud de Colombia, siempre que los costos se desagregaran con suficiente nivel de detalle. Para facilitar la comparabilidad entre estudios y la aplicabilidad de los mismos se calculó el costo de los comparadores en pesos colombianos del primero de enero de 2011 y se compararon con los costos encontrados para

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo

Colombia a partir del SISMED. En la Tabla 13. Estrategias de búsqueda de literatura económica, se muestran las estrategias de búsqueda por bases de datos.

**Tabla 13. Estrategias de búsqueda de literatura económica**

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA
pubmed	("antilymphocyte serum"[MeSH Terms] OR ("antilymphocyte"[All Fields] AND "serum"[All Fields]) OR "antilymphocyte serum"[All Fields] OR ("antithymocyte"[All Fields] AND "immunoglobulin"[All Fields]) OR "antithymocyte immunoglobulin"[All Fields]) AND (("quality-adjusted life years"[MeSH Terms] OR ("quality-adjusted"[All Fields] AND "life"[All Fields] AND "years"[All Fields]) OR "quality-adjusted life years"[All Fields] OR "qaly"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR (utility[All Fields]))
pubmed	("antilymphocyte serum"[MeSH Terms] OR ("antilymphocyte"[All Fields] AND "serum"[All Fields]) OR "antilymphocyte serum"[All Fields] OR ("antithymocyte"[All Fields] AND "immunoglobulin"[All Fields]) OR "antithymocyte immunoglobulin"[All Fields]) AND (("quality-adjusted life years"[MeSH Terms] OR ("quality-adjusted"[All Fields] AND "life"[All Fields] AND "years"[All Fields]) OR "quality-adjusted life years"[All Fields] OR "qaly"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR (utility[All Fields]) AND ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]))
bvsalud.org	antithymocyte cost colombia
ISPOR	Keyword:'Anti-lymphocyte globulin'
ISPOR	Keyword:'thymoglobulin'
bvsalud.org	antithymocyte cost

**Fuente: elaboración propia de los autores**

Se buscó en las referencias encontradas si existían diferencias significativas en la eficacia clínica que llevaran a reconsiderar la conclusión; de efecto y seguridad del tratamiento obtenida de la revisión de la literatura clínica.

### Evaluación de calidad

La evidencia económica se califica bajo los siguientes criterios:

- Identificación del problema: El problema está definido claramente; se especifica la perspectiva del análisis; la población objetivo; las intervenciones alternativas; el horizonte de tiempo y los resultados.
- Análisis de la enfermedad: El espectro de la enfermedad es claro para el análisis.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



- Estructura del modelo: Un proceso formal se debe utilizar para convertir la conceptualización del problema en una estructura de modelo apropiado para asegurar que la estructura del modelo refleja la teoría actual de la enfermedad o el proceso de modelación.
- Fuentes de información: Se especifican las fuentes de los datos.
- Incertidumbre: La representación conceptual del problema de decisión debe ser utilizado para identificar las principales incertidumbres en la estructura del modelo. Todos los estudios de modelos deben incluir; y hacer una valoración de la incertidumbre en lo que respecta al problema de decisión que se trate.
- Estimaciones del modelo: Todos los modelos de decisión tienen parámetros que deben estimarse.
- Análisis de sensibilidad: Para probar la robustez de los resultados obtenidos se debe realizar un análisis de sensibilidad donde cada variable *input* varía +/- 50%. En la elección de las distribuciones; se prefieren distribuciones continuas que proporcionan un retrato realista de la incertidumbre sobre el alcance teórico del parámetro de interés.
- Validación del modelo: La validación del modelo debe incluir una evaluación de la validez aparente de la estructura; las pruebas; la formulación de problemas; y los resultados del modelo.
- Costos: La información y la fuente relacionada con los costos de los medicamentos debe ser clara.
- Conclusiones: Las conclusiones deben ser coherentes con la pregunta de investigación.

Cada uno de los diez (10) criterios es calificado de 1 a 3, donde se califica 1 para el criterio en el cual cumple totalmente, 2 si cumple parcialmente y 3 si no cumple con el criterio. La Calificación de calidad de cada artículo se obtiene según aplicación de la Tabla 6.

**Tabla 14 Resumen calificación artículos económicos**

CALIFICACIÓN	CALIDAD DEL ARTÍCULO
A	Excelente calidad (Cumple completamente con los 10 criterios de análisis)
B	Buena calidad (Cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente)
C	Baja calidad (Tres o más criterios con calificación parcial)
D	Mala calidad (Calificación de Tres en uno o más de los criterios de análisis)

Fuente: Elaboración propia de los autores

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

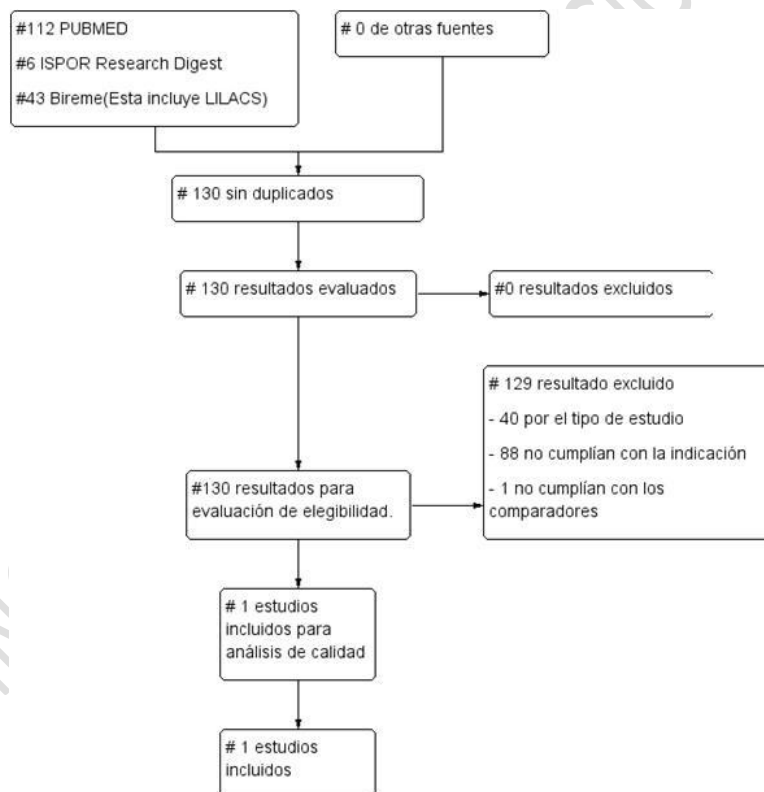


\* Documento en Revisión de Estilo

## Desarrollo

La búsqueda a través de bases de datos arrojó un total de 130 resultados (eliminando resultados duplicados). De ellos todos cumplían con los criterios de inclusión establecidos. De 130 estudios elegibles 129 se excluyeron con motivos: 1 no cumplía con los comparadores, 88 no cumplían con la indicación y 40 correspondían a otro tipo de estudios. Entonces se incluyó 1 estudio dentro del análisis cualitativo y cuantitativo, de los cuales uno fue excluido por problemas de calidad. En la Figura 2 se presenta el diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda.

**Figura 2 Diagrama de flujo PRISMA de la revisión de evaluaciones económicas completas y estudios comparativos de utilidad**



Fuente: Elaboración de los autores

**Tabla 15. Estudios económicos (Evaluaciones económicas completas y estudios comparativos de utilidad)**

BASE DE BÚSQUEDA	ARTICULO ENCONTRADOS	ARTÍCULOS DESCARTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
bvsalud.org	43	43	0
inahta.org	0	0	0
ISPOR	6	5	1
NHS EED	0	0	0
PUBMED	112	112	0
tripdatabase.com	0	0	0

Fuente: Elaboración de los autores

Nota: En descartados se incluyen los duplicados por lo que la cifras por base de datos pueden variar

### 5.5. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

La calidad metodológica del estudio incluido fue en general buena. En la tabla 16. Se presenta la calificación de calidad del estudio incluido.

**Tabla 16. Análisis de calidad estudios económicos**

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN
Cost-effectiveness analysis of immunosuppressive treatments for bone marrow transplantation in patients with aplastic anemia in México	B

Fuente: Elaboración propia de los autores

### Resultados

El resumen de resultados de los estudios encontrados se presenta en la tabla 17, una descripción de las dos evaluaciones económicas se encuentra en sus correspondientes Anexos 3.



**Tabla 17 Resumen de las principales conclusiones de los estudios económicos incluidos**

TÍTULO COMPLETO	RESUMEN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
<p>Cost-effectiveness analysis of immunosuppressive treatments for bone marrow transplantation in patients with aplastic anemia in Mexico</p>	<p>Objective: Aplastic anemia is a rare disease but its presence could lead to patient's death and high expenses for hospitals and families. The purpose of this study was to model the economic and health consequences of cyclophosphamide + equine ATG vs. Cyclophosphamide for the management of patients with aplastic anemia after bone marrow transplantation at the Social Security Mexican Institute (IMSS). Methods: A cost-effectiveness analysis was developed based on a Bayesian decision tree model from the health care payer's perspective. Effectiveness measures were the rate of avoided acute rejected cases without complications during one-year period and total survival rate on a five-year period. Effectiveness data and transition probabilities were taken from international published literature. Comparators were cyclophosphamide (50mg/kg) + equine-ATG (30mg/kg) and cyclophosphamide (50mg/kg). Resource use was obtained from a local expert panel at IMSS and direct costs were taken from official institutional databases. The model was validated and calibrated according to international Pharmacoeconomics guidelines. One-way and probabilistic sensitivity analyses were performed using Monte Carlo Simulation second-order approach. Results: Patients treated with cyclophosphamide + equine ATG experienced the highest clinical success rate with 17.37% while patients with monotherapy experienced 2.63% (<math>p &lt; 0.01</math>). Regarding the 5-year survival rate, the combined therapy obtained 80.50% vs. Cyclophosphamide alone 63.40% (<math>p &lt; 0.01</math>). Expected mean cost per patient with cyclophosphamide + equine ATG was US\$104,773 and US\$102,045 for cyclophosphamide. Conclusion: In Mexico, the combined therapy is cost-effective for the treatment of aplastic anemia. These results should be taken into account by Mexican decision makers in the management of patients with aplastic anemia after bone marrow transplantation.</p>	<p>Estos resultados no son extrapolables para Colombia, debido a que no se tiene precio de este medicamento pues no se han reportado ventas o compras al SISMED</p>

**Fuente: Elaboración propia de los autores**

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –  
 FAX: 6068102 Bogotá, Colombia  
[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**

\* Documento en Revisión de Estilo



## Análisis económico

### Metodología

#### Definición de comparadores

Mediante la consulta a bases de datos de consolidación de evidencia también llamadas sistemas expertos (19) (20) se estableció una lista de los posibles compradores de la inmunoglobulina antitimocítica para el manejo de la anemia aplásica, luego éstos fueron buscados en la base de datos de registros sanitarios del INVIMA para determinar cuáles se encontraban disponibles en el país, después se buscó dentro de los registros POS para determinar cuales se encontraban cubiertos en este.

#### Estimación de los costos en Colombia

Para el cálculo de precio a partir del SISMED se usaron los PDF de 2010 (21) y del primer trimestre de 2011 (21). Tomando el precio del mayorista en el canal institucional se estimó el valor por miligramo, según los miligramos por unidad y la cantidad de unidades para cada presentación comercial del principio activo. Cuando los medicamentos eran una combinación de principios activos se definió a uno de ellos como principio activo principal, según el que se refiriera en la literatura como el más importante para fijar la dosis. El valor del principio activo se obtuvo como el valor mediano del valor por miligramo de cada presentación comercial. Además se calculó también un valor mínimo que corresponde al mínimo de los mínimos también del precio de canal institucional mayorista. Igualmente se estimó un mínimo que corresponde al mínimo de los mínimos.

Para asegurar la calidad de los datos se realizó un análisis de consistencia interna de la información de la siguiente manera: se verificó que el valor mínimo fuera mayor a cero y que el valor de precio (el cual corresponde al promedio) fuera mayor o igual que dicho mínimo y que el valor máximo fuera mayor o igual que el precio además se verificó que la relación entre la desviación estándar estimada el precio promedio fuera menor de 1.5. Las presentaciones comerciales cuyos datos no cumplieran con estos parámetros de consistencia interna fueron excluidas del análisis.

### Resultados

En la tabla 18 se presentan los comparadores encontrados, no se incluye la inmunoglobulina antitimocítica de conejo pues no existe evidencia clínica de su eficacia en la anemia aplásica. La inmunoglobulina equina no se presenta por no haberse registrado comparas o ventas en el SISMED 2010 y primer trimestre 2011.

Tabla 18 Comparadores

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS MÍNIMA	DOSIS ESTÁNDAR	DOSIS MÁXIMA	COSTO MES COP CON PRECIO MÍNIMO	COSTO MES COP CON PRECIO MÁXIMO	COSTO MES COP CON PRECIO MEDIANO
Ciclosporina	375	483	643	\$ 42,926	\$ 2,582,994	\$ 1,011,709

Fuentes: Tabla POS (22) y Tablas de CUM INVIMA a Agosto de 2011 (13) (14) (15) (16), cálculos de los autores,

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

Prosperidad para todos



Precios cálculo de los autores a partir de los reportes SISMED 2010 (23) y primer trimestre 2011 (21)

Notas: (1) no se incluye la inmunoglobulina antitímocítica de conejo por no contar con evidencia de ser eficaz para la indicación.

(2) no se incluye la inmunoglobulina antitímocítica equina por no reportar ventas en el SISMED 2010 y primer trimestre 2011.

## 6. Discusión y conclusión de efectividad y seguridad

Se realizó una búsqueda intensiva para identificar y analizar la evidencia de más alto nivel sobre el uso de inmunoglobulina antitímocítica en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica. A través de esta se documentó un ensayo clínico (24) Ciclosporina, inmunoglobulina y corticoides. En este estudio se evaluó la inmunoglobulina antitímocítica equina. La proporción de personas que presentaron respuesta al tratamiento (final del seguimiento) y a los 4 meses de tratamiento en el subgrupo de pacientes con anemia severa fue significativamente menor el grupo que sólo recibió la inmunoglobulina y corticoides.

No hubo diferencias sobre otros desenlaces clínicos entre los grupos. No existe evidencia de comparaciones cabeza a cabeza entre los medicamentos empleados en el manejo farmacológico de este tipo de anemia.

A la luz de estos hallazgos se aprecia que no existe una evidencia sólida que respalde el uso de la inmunoglobulina antitímocítica equina en el manejo de pacientes con anemia aplásica.

No se encontró evidencia sobre el uso de alguna otra variedad de la inmunoglobulina antitímocítica diferente a la equina en pacientes con anemia aplásica y, teniendo en cuenta las diferencias en el perfil de seguridad y eficacia-efectividad que puedan existir no se han estudiado, no se puede afirmar que los resultados obtenidos por la inmunoglobulina equina sean equiparables a otras preparaciones. Si bien esto contradice lo recomendado en algunas guías (25) concuerda con lo establecido por varias agencias de medicamentos para otras preparaciones antitímocíticas diferentes a la equina (26) (27) (28). Es de subrayarse que en las guías donde se recomienda el uso de preparados antitímocíticos distintos al equino no se aporta evidencia clínica para dicha recomendación.

## 7. Análisis de evaluación económica

Para la inmunoglobulina Antitímocítica de conejo no se realiza evaluación económica pues no existe evidencia clínica de su eficacia para el manejo de la anemia aplásica, lo que concuerda con los usos aprobados por varias agencias reguladoras (26) (27) (28). Es de anotar que en Colombia el INVIMA no registra la indicación anemia aplásica para las inmunoglobulinas antitímocíticas de conejo, si bien registra la aplasia medular esta entidad no necesariamente sinónimo de anemia aplásica, en cuanto no se refiere exclusivamente a la línea roja.

Para la inmunoglobulina antitímocítica equina si bien se realizó una revisión de la literatura que se reporta en el Anexo 3. No se puede hacer ningún análisis económico entonto no se dispone

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)







de precio de este medicamento por no haberse registrado compra o ventas en el SISMED 2010 y primer trimestre 2011.

## 8. Limitaciones y alcance de la evaluación

Esta revisión tuvo varias limitaciones. Una de ellas deriva de la calidad metodológica propia de cada uno de los estudios incluidos, sin embargo, para minimizar el riesgo que pueda derivarse de ello, se aplicó el instrumento SIGN para la evaluación de la calidad de los estudios y la mayor proporción de ellos tuvieron una buena calificación. Otra limitante fue el límite de idiomas para la inclusión de los estudios, no obstante al realizar la búsqueda no se documentaron estudios en idiomas diferentes al inglés que pudieran ser incluidos. La búsqueda realizada no incluyó instrumentos para la identificación de documentos en la literatura gris, excepto para la literatura económica. Esto puede haber representado pérdidas de algunos estudios relevantes que no fueron incluidos dentro del estudio. El análisis combinado de los estudios para la estimación del efecto de tratamiento puede haber tenido variaciones por la heterogeneidad que existía en la medición de algunos desenlaces, esto sin embargo se minimizó utilizando en estos casos el modelo de efectos aleatorios.

Las evaluaciones económicas y el estudio comparativo de utilidad, encontrados, son financiados parcialmente por la empresa que explota comercialmente la molécula en estudio haciendo posible la existencia de un sesgo de financiación.

En la presente evaluación no se realiza una evaluación económica completa del medicamento en estudio. Ni tampoco se llega a hacer un análisis económico, pues para una de las dos inmunoglobulinas antitímocítica no se encontró evidencia clínica que muestre su eficacia para la anemia aplásica y la otra no presenta precios.

Las estimaciones de costos mensuales de adquisición de las alternativas terapéuticas para Colombia asumen que la información de los precios de mayorista en el canal institucional del SISMED tiene una exactitud y precisión aceptables. Además en la estimación de precios se asume una estimación de valor por miligramo cuando en la realidad el valor por miligramo puede variar según la presentación comercial que requiera el paciente depende de la dosis requerida.

Las conclusiones generadas son exclusivas para la indicación analizada por lo que su generalización hacia pacientes diferentes no sería necesariamente acertada.

El análisis no incluye comorbilidades, ni análisis de adherencia o preferencias sobre las tecnologías.

## 9. Conclusiones del grupo evaluador

No se encontró evidencia que la inmunoglobulina antitimocítica de conejo sea eficaz para el manejo de la anemia aplásica, esto concuerda con las autorizaciones de varias agencias reguladoras para este medicamento (nivel de evidencia 1+ grado de recomendación A). En Colombia el INVIMA no ha aprobado de manera literal y explícita ninguna de las inmunoglobulinas antitimocíticas para la indicación “anemia aplásica.”

## 10. Recomendación final

Según los criterios de favorabilidad definidos con la Metodología para Actualización del POS que permita recomendar o no la inclusión al POS de las tecnologías objeto de evaluación y que se encuentran descritos en la siguiente tabla:

CONCEPTO	CRITERIOS FRENTE A COMPARADOR(ES)
FAVORABLE	Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: (mínimo una de las dos opciones siguientes) Cuenta con Evaluación económica aplicable a Colombia con resultado costo/efectivo o dominante. Los costos del tratamiento con la nueva tecnología son menores, (como mínimo en el 30%) y el peso de la tecnología representa como mínimo el 80% del costo total del tratamiento en la indicación evaluada para un periodo de tiempo.
FAVORABLE CONDICIONADO	Condicionado a seguimiento posterior con evaluaciones clínicas y/o económicas (2 años). Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: No hay evaluaciones económicas aplicables a Colombia pero hay análisis económicos hechos en otros países donde los resultados son costo/efectivos o dominantes y/o los costos son menores o similares a los del tratamiento habitual. Condicionado a que se pueda establecer o regular un precio favorable para País. Seguridad igual o mejor Efectividad Mejor Análisis económico: No favorable por causa del precio de la tecnología
NO FAVORABLE	Seguridad o Efectividad inferior: Seguridad y Efectividad similar, pero el análisis económico aplicable a Colombia no es costo/efectivo.
NO SE PUEDE DAR CONCEPTO DE FAVORABILIDAD O NO FAVORABILIDAD	Opción 1 Seguridad: No se cuenta con evidencia suficiente. Efectividad: No se cuenta con evidencia suficiente. Opción 2 Seguridad y efectividad similar o mejor, pero no se puede concluir frente a los aspectos económicos.

El concepto dado por los investigadores basados en la evidencia analizada es:



- Inmunoglobulina Antitimocítica de conejo para el manejo de la anemia aplásica. No se puede dar concepto de favorabilidad o no favorabilidad pues no existe evidencia de seguridad ni eficacia para esta indicación.
- Inmunoglobulina Antitimocítica de conejo para el manejo de la anemia aplásica. No se puede dar concepto de favorabilidad o no favorabilidad pues no se registra precio para Colombia que permita evaluar su posible costo efectividad.



## 11. Referencias

1. Clinical management of aplastic anemia. Dezern AE, Brodsky RA. 2, 2011, Expert Rev Hematol, Vol. 4, págs. 221-230.
2. Aplastic anemia: clinicohaematological features, treatment and outcome analysis. Wali R, Fadoo Z, Adil S, Naqvi MA. 4, 2011, J Coll Physicians Surg Pak, Vol. 21, págs. 219-222.
3. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Shimamura A, Alter BP. 3, 2010, Blood Rev, Vol. 24, págs. 101-122.
4. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. (1 Suppl), 2010, Biol Blood Marrow Transplant, Vol. 16, págs. s119-s125.
5. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. Bacigalupo A, Passweg J. 2, 2009, Hematol Oncol Clin North Am, Vol. 23, págs. 159-170.
6. Acquired aplastic anemia in childhood. EC, Guinan. 2, 2009, Hematol Oncol Clin North Am, Vol. 23, págs. 171-191.
7. Epidemiology and clinical long-term outcome of childhood aplastic anemia in Korea for 15 years: retrospective study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology (KSPHO). Jeong DC, Chung NG, Kang HJ, Koo HH, Kook H, Kim SK, et al. 3, 2011, J Pediatr Hematol Oncol, Vol. 33, págs. 172-178.
8. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience. Li Y, Li X, Ge M, Shi J, Qian L, Zheng Y, et al. 5, 2011, Ann Hematol, Vol. 90, págs. 529-537.
9. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. Passweg JR, Marsh JC. 2010, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, págs. 36-42.
10. CRES Comisión de Regulación en Salud. Tecnologías en salud iniciales para evaluación de inclusión al Plan Obligatorio de salud. [En línea] 2011. <http://www.cres.gov.co/LinkClick.aspx?fileticket=SxZ4-H6HRXg%3d&tabid=452>.
11. CRES Comisión de Regulación en Salud. Actualización POS 2011 Tecnologías en Salud a ser evaluadas. Actualización POS 2011 Tecnologías en Salud a ser evaluadas. [En línea] 2011. <http://www.cres.gov.co/Portals/0/circulares%20externas/TECNOLOGIAS%20A%20EVALUAR%2021092011.pdf>.
12. CRES Comisión de Regulación en Salud. Actualización POS 2011. Actualización POS 2011. [En línea] 2011. <http://www.cres.gov.co/Actualizaci%C3%B3nPOS2011.aspx>.
13. Instituto Nacional de Vigencia de Medicamentos y Alimentos. Listado código único de medicamentos en trámite de renovación. INVIMA. [En línea] Agosto 2011. <http://web.invima.gov.co/portal/faces/index.jsp?id=54263>.
14. —. Listado código único de medicamentos vencidos. [En línea] Agosto 2011. <http://web.invima.gov.co/portal/faces/index.jsp?id=54263>.
15. —. Listado código único de medicamentos vigentes. INVIMA. [En línea] Agosto 2011. <http://web.invima.gov.co/portal/faces/index.jsp?id=54263>.
16. —. Listado código único medicamentos otros estados. INVIMA. [En línea] Agosto 2011. <http://web.invima.gov.co/portal/faces/index.jsp?id=54263>.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –  
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia  
[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)





17. FDA Food and Drug Administration. Thymoglobulin FDA Information and Approval Letter. [En línea] 30 de 12 de 1998. [Citado el: 10 de 09 de 2011.] <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm089341.htm>.
18. Administration, FDA Food and Drug. Atgam FDA Information and Use. Atgam FDA Information and Use. [En línea] 2011. [Citado el: 9 de 10 de 2011.] <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm198657.htm>.
19. Elton Bryson Stephens Company Host (EBSCOHost). Dynamed. [En línea] [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://dynamed.ebscohost.com/>.
20. Wishart, David. DrugBank homepage. [Edmonton, Alberta]: University of Alberta. [En línea] 2004. [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://bibpurl.oclc.org/web/12497>.
21. Comisión Nacional de Precio de Medicamentos. «Sistema de Información de Medicamentos - SISMED.» Listado de Precios Promedio y Unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos. 2011 - Trimestre I. [En línea] 2011. [Citado el: 18 de 08 de 2011.] [http://websvr.sispro.gov.co/SISMED\\_PDF/Publicacion2011Q1Ene-MarCircular2Art4V1.0.pdf?/ReportesSGD/Financiera&rs:Command=Render](http://websvr.sispro.gov.co/SISMED_PDF/Publicacion2011Q1Ene-MarCircular2Art4V1.0.pdf?/ReportesSGD/Financiera&rs:Command=Render).
22. Comisión de regulación en salud UAE-CRES. Acuerdo 008 de 2009, Listado de medicamentos en POS régimen contributivo 2010. 2009.
23. Comisión Nacional de Precio de Medicamentos. Sistema de Información de Medicamentos - SISMED.» Listado de Precios Promedio y Unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos. Sistema Integral de Información de la Protección Social. [En línea] 2010. [Citado el: 18 de 08 de 2011.] [http://websvr.sispro.gov.co/SISMED\\_PDF/Publicacion%202010%20Ene-Dic%20Circular2Art4%20V%201.0x.pdf?/ReportesSGD/Financiera&rs:Command=Render](http://websvr.sispro.gov.co/SISMED_PDF/Publicacion%202010%20Ene-Dic%20Circular2Art4%20V%201.0x.pdf?/ReportesSGD/Financiera&rs:Command=Render).
24. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. N, Fickhofen. 4, s.l. : Blood, 2003, Vol. 11.
25. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. [En línea] 2009. [http://www.bcshguidelines.com/documents/Aplast\\_anaem\\_bjh\\_june2010.pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/Aplast_anaem_bjh_june2010.pdf).
26. FDA Food and Drug Administration. Thymoglobulin FDA Indications and Usage. Thymoglobulin FDA Indications and Usage. [En línea] 2010. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=bbd8ab99-552e-4b81-aca4-6b0c7af8b9ae>.
27. Instituto de Salud Pública de Chile. Información al Profesional sobre productos registrados en Chile: timoglobulina. Información al Profesional sobre productos registrados en Chile: timoglobulina. [En línea] 13 de Enero de 2010. [Citado el: 10 de Octubre de 2011.] <http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-1291-06.pdf>.
28. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom. MHRA Marketing Authorisation for thymoglobuline (Genzyme Europe BV). [En línea] 2008. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con015094.pdf>.



Libertad y Orden



29. Acosta Ramírez N, Peñaloza RE, Rodríguez García J. CARGA DE ENFERMEDAD COLOMBIA. 2005 RESULTADOS ALCANZADOS. Bogotá : s.n., Octubre de 2008. Documento Técnico ASS/1502-08.
30. Sachs, Jeffrey D. Macroeconomics and health: investing in health for economic development, report of the Commission on Macroeconomics and Health. Center for International Development at Harvard University. [En línea] 2001. [Citado el: 18 de 08 de 2011.] <http://www.cid.harvard.edu/cidcmh/CMHReport.pdf>.
31. World Health Organization. World Health Organization. World Health Organization. [En línea] 2002. [Citado el: 18 de 08 de 2011.] <http://site.ebrary.com/id/10019887>.
32. A, Vega y Ávila A, Saavedra A, Castro J, Tocaruncho L,. METODOLOGÍA PARA LA ACTUALIZACIÓN INTEGRAL DEL PLAN OBLIGATORIO DE SALUD DEL SISTEMA GENERAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD. Comisión de regulación En Salud – CRES-. Bogotá : s.n., 2011.
33. Food and Drug Administration FDA USA. FDA Approved Drug Products. [En línea] [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
34. Malahyde Information Systems. South African Electronic Package Inserts. [En línea] [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://home.intekom.com/pharm/>.
35. McAuley, D, D Pharm, y GlobalRPh Inc. «GlobalRPh.» The Clinician's Ultimate Refence. [En línea] 19 de 09 de 2011. [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://www.globalrph.com>.
36. PLM, y Emilio Rosenstein. PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. [En línea] [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://www.plmlatina.com/mainContainer.aspx>.
37. P.R. Vademecum on line. [En línea] [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://www.prvademecum.com/default.asp>.
38. Ministerio de la Protección Social, Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud, Organización Mundial de la Salud, Universidad de Harvard, Fundación FES-Social. minproteccionsocial. [En línea] [Citado el: 31 de Agosto de 2011.] <http://www.minproteccionsocial.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/ESTUDIO%20NACIONAL%20DE%20SALUD%20MENTAL%20EN%20COLOMBIA.pdf>.
39. Comisión de Regulación En Salud. Metodología para la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Bogotá : s.n., 2011.
40. drugs.com. «The Drugs.com Database.» Drug Information Online. [En línea] [Citado el: 18 de 10 de 2011.] <http://www.drugs.com/>.
41. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. Ministerio de la Protección Social. s.l. : Legis.
42. Intravenous augmentative citalopram versus clomipramine in partial/nonresponder depressed patients: a short-term, low dose, randomized, placebo-controlled study. Altamura AC, Dell'Oso B, Buoli M, Zanoni S, Mundo E. 4, 2008, J Clin Psychopharmacol , Vol. 28, págs. 406-410.
43. A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and p. Fraguas R, da Silva Telles RM, Alves TC, Andrei AM, Rays J, Iosifescu DV, et al. 3, 2009, Contemp Clin Trials, Vol. 30, págs. 205-2011.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**



44. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. 7, 2007, Am J Geriatr Psychiatry , Vol. 15, págs. 581-593.
45. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. Lydiatt WM, Denman D, McNeilly DP, Puumula SE, Burke WJ. 5, 2008, Arch Otolaryngol Head Neck Surg , Vol. 134, págs. 528-535.
46. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. Emslie, GJ., y otros, y otros. 7, 2009, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, Vol. 48, págs. 721-729.
47. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. 3, 2008, Int Clin Psychopharmacol , Vol. 23, págs. 113-119.
48. Escitalopram in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel trial in a Chinese population. Mao PX, Tang YL, Jiang F, Shu L, Gu X, Li M, et al. 1, 2008, Depress Anxiety , Vol. 25, págs. 46-54.
49. Effectiveness and acceptability of sertraline and citalopram in major depressive disorder: pragmatic randomized open-label comparison. Matreja PS, Badyal DK, Khosla P, Deswal RS. 7, 2007, Hum Psychopharmacol , Vol. 22, págs. 477-482.
50. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. 1-2, 2006, J Affect Disord , Vol. 96, págs. 95-99.
51. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. 4, 2010, Cochrane Database of Systematic Reviews .
52. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. 3, 2010, Cochrane Database of Systematic Reviews .
53. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. Braconnier A, Le Coent R, Cohen D y Group, DEROXADO Study. 1, 2003, Vol. 42, págs. 22-29.
54. Improving depression and enhancing resilience in family dementia caregivers: a pilot randomized placebo-controlled trial of escitalopram. Lavretsky H, Siddarth P, Irwin MR. 2, 2010, Am J Geriatr Psychiatry , Vol. 18, págs. 154-162.
55. Fluvoxamine as effective as clomipramine against symptoms of severe depression: results from a multicentre, double-blind study. Zohar J, Keegstra H, Barrelet L. 2, 2003, Human Psychopharmacology, Vol. 18, págs. 113-9.



## 12. Anexos

### 12.1. Anexo 1. Estudios Científicos excluidos por calidad

No hubo estudios científicos excluidos por calidad.

### 12.2. Anexo 2. Estudios Económicos excluidos por calidad

No hubo estudios económicos excluidos por calidad.

### 12.3. Anexo 3. Análisis de evaluación económica de tecnologías en salud

#### Título del Estudio

Cost – Effectiveness analysis of immunosuppressive treatments for bone marrow transplantation in patients with aplastic anemia in Mexico (Jf Mould – Quevedo, 2008)

#### Resumen

**Objective:** “Aplastic anemia is a rare disease but its presence could lead to patient's death and high expenses for hospitals and families. The purpose of this study was to model the economic and health consequences of cyclophosphamide + equine ATG vs. cyclophosphamide for the management of patients with aplastic anemia after bone marrow transplantation at the Social Security Mexican Institute (IMSS).”

**Methods:** “A cost-effectiveness analysis was developed based on a Bayesian decision tree model from the health care payer's perspective. Effectiveness measures were the rate of avoided acute rejected cases without complications during one-year period and total survival rate on a five-year period. Effectiveness data and transition probabilities were taken from international published literature. Comparators were cyclophosphamide (50mg/kg) + equine-ATG (30mg/kg) and cyclophosphamide (50mg/kg). Resource use was obtained from a local expert panel at IMSS and direct costs were taken from official institutional databases. The model was validated and calibrated according to international Pharmacoeconomics guidelines. One-way and probabilistic sensitivity analyses were performed using Monte Carlo Simulation second-order approach.”

**Results:** “Patients treated with cyclophosphamide + equine ATG experienced the highest clinical success rate with 17.37% while patients with monotherapy experienced 2.63% ( $p < 0.01$ ). Regarding the 5-year survival rate, the combined therapy obtained 80.50% vs. cyclophosphamide alone 63.40% ( $p < 0.01$ ). Expected mean cost per patient with cyclophosphamide + equine ATG was US\$104,773 and US\$102,045 for cyclophosphamide. ICER estimated using the clinical success rate as effectiveness measure was US\$185 and using 5-year survival rate was US\$159. Within probabilistic sensitivity analyses, components analysis and acceptability curves showed that combined therapy was the most cost-effective therapy when  $WTP > US\$10,000$  ( $p < 0.05$ ). Conclusion: In Mexico, the combined therapy is cost-effective for the treatment of aplastic anemia. These results should be taken into account by Mexican

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**

\* Documento en Revisión de Estilo





decision makers in the management of patients with aplastic anemia after bone marrow transplantation.”

#### **De Mould-Quevedo et al:**

“In Mexico, the combined therapy is cost-effective for the treatment of aplastic anemia. These results should be taken into account by Mexican decision makers in the management of patients with aplastic anemia after bone marrow transplantation.”

#### **De la revisión del artículo**

Debido a que en el SISMED no se reportaron ventas ni compras no hay los elementos necesarios para saber si los resultados son extrapolables al caso colombiano.

#### **Introducción**

La anemia aplásica es una enfermedad rara, que puede llevar a la muerte al paciente y tiene altos costos para los hospitales y familias.

El propósito de este estudio fue comparar el tratamiento con ciclofosfamida mas ATG Equina versus ciclofosfamida en los pacientes con anemia aplásica después del trasplante de medula ósea en el Instituto de Seguridad Social de México y analizar el impacto económico y en la salud.

#### **Método**

##### **Descripción**

Es un análisis costo efectividad basado en un modelo de árbol de decisión.

Comparadores (POS, dosis, frecuencia)

- Ciclofosfamida (50mg/Kg)
- Globulina Antitimocítica Equina (ATG) ( 30mg/Kg)
- Ciclofosfamida (50mg/Kg)

##### **Perspectiva**

Tercer pagador.

##### **Indicaciones**

Pacientes diagnosticados de anemia aplásica pos de trasplante de medula ósea.

##### **Población de estudio**

Pacientes diagnosticados con anemia aplásica pos trasplante de medula ósea.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)

**Prosperidad para todos**



### **Fuente de información para estimaciones poblacionales**

Este estudio no emplea ni requiere estimaciones poblacionales pues no realiza estimaciones de impacto presupuestal ni similares.

### **Horizonte Temporal**

Se hace con un horizonte temporal de 5 años.

### **Desenlaces**

Se dan los costos totales

### **Tasa de descuento**

El descuento no se aplicó

### **Modelo Económico**

#### **Descripción**

El análisis de costo efectividad se basó en el modelo de árbol de decisiones desde la perspectiva de los servicios sanitarios. Las medidas de eficacia fueron la tasa de evitar casos de recaídas agudas sin complicaciones durante el período de 1 año y la tasa de supervivencia total en un período de 5 años. Los datos de efectividad y las probabilidades de transición provienen de literatura internacional publicada. Los comparadores fueron ciclofosfamida más ATG equina y ciclofosfamida como monoterapia. El modelo fue validado y calibrado de acuerdo a estándares de las guías de fármaco economía.

#### **Adaptabilidad**

Como en el SISMED no se han reportado ventas ni compras de este medicamento no se tienen los elementos necesarios para saber si los resultados son extrapolables.

#### **Estadios**

El modelo desarrollado en este estudio emplea el árbol de decisiones tomado desde la perspectiva de los servicios sanitarios.

#### **Insumos del modelo y fuentes de información**

Las fuentes de eficacia empleadas fueron:

Khal et.al 2005; Kojima et.al 2002; Storb et.al 1994; Stor et.al 2001; Locatelli et al 2000; Hernández Boluda 1999}.

#### **Resultados**

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

[www.cres.gov.co](http://www.cres.gov.co) - e-mail: [cres@cres.gov.co](mailto:cres@cres.gov.co)



\* Documento en Revisión de Estilo



Los pacientes tratados con la combinación de ciclofosfamida mas ATG equina experimentaron una mayor tasa de éxito clínico con 17.37% mientras que los tratados solo con monoterapia de ciclofosfamida experimentaron una tasa de éxito clínico de 2.63%.

Respecto a la tasa de supervivencia a 5 años, la terapia combinada de ciclofosfamida mas ATG equina obtuvo 80.50% versus la monoterapia con ciclofosfamida que solo obtuvo 63.40%. El costo medio por paciente con Ciclofosfamida más ATG equina fue de US\$ 104,773 y US\$102.045 para monoterapia con Ciclofosfamida.

ICER se calculó utilizando la tasa de éxito clínico como medida de efectividad y esta fue de US\$185 y usando una tasa de supervivencia a 5 años fue de US\$159.

En el análisis probabilístico de sensibilidad, los componentes y las curvas de aceptabilidad mostraron que la terapia combinada de ciclofosfamida mas ATG equina fue mucho más rentable cuando la disponibilidad a pagar (WTP) fue mayor de US\$ 10,000

#### **Incertidumbre, supuestos**

No presenta.

#### **Análisis de sensibilidad**

Los análisis probabilísticos de sensibilidad se realizaron con el método de Monte Carlo de segundo orden.

#### **Discusión y conclusión**

En México, la terapia combinada es costo efectiva para el tratamiento de la anemia aplásica. Estos resultados deberían ser tenidos en cuenta por quienes toman las decisiones en el manejo de pacientes con anemia aplásica pos trasplante de médula ósea.

#### 12.4. Anexo 4. Relación de artículos clínicos incluidos en el análisis

TÍTULO	AUTOR	REFERENCIA	ABSTRACT
Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia	Fickhofen N	Blood. 2003 Feb 15;101(4):1236-42	<p>Immunosuppression with antithymocyte globulin, (methyl)prednisolone, and cyclosporin A is considered the treatment of choice for the patient with aplastic anemia without a donor for standard-risk stem cell transplantation. This consensus is supported by the results of several series, including a randomized German trial. Here we report 11-year results of the latter trial. With stringent response criteria and 4 months as the time to evaluate responses, this analysis confirms the superiority of the cyclosporine regimen regarding the response rate in all patients treated (70% vs 41%, with or without cyclosporine; <math>P = .015</math>) and in patients with severe aplastic anemia (65% vs 31%; <math>P = .011</math>). Patients responded more rapidly after treatment with cyclosporine (median, 60 vs 82 days; <math>P = .019</math>). Most patients treated with cyclosporine needed only one course of immunosuppression, whereas many patients treated without cyclosporine required repeated immunosuppressive treatment. Because of the efficacy of salvage treatment, overall survival was not different between the 2 treatment groups. However, failure-free survival favored the cyclosporine regimen (39% vs 24%; <math>P = .04</math>). The relapse rate, projected at 38% after 11.3 years, was similar between the 2 treatment groups. Remissions were cyclosporine dependent in 26% of the patients responding to a regimen that included cyclosporine. Clonal or malignant diseases developed in 25% of the patients. These data demonstrate that antithymocyte globulin, methylprednisolone, and cyclosporin A are an effective regimen for the treatment of aplastic anemia. However, remissions are unstable, and secondary diseases are common. In contrast to the results of stem cell transplantation, most patients are not cured.</p>