

ORIGINALES

## Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina

J. Parrondo<sup>1\*</sup>, C. Grande<sup>2</sup>, J. Ibáñez<sup>3</sup>, J. Palau<sup>4</sup>, J. A. Páramo<sup>5</sup> y G. Villa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline España, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

<sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

### Resumen

**Objetivo:** Desarrollar una herramienta de apoyo a la decisión en la selección de agonistas del receptor de trombopoyetina en el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica (PTI) refractaria.

**Métodos:** Análisis coste-efectividad estocástico con un modelo de Markov de seis estados: estable, sangrado tipo 2, 3 ó 4, post-sangrado 4 y muerte. Cada simulación analiza un escenario aleatoriamente generado que describe las características del paciente, los resultados medidos en años de vida ajustados a calidad (AVACs) y los costes (en €2011). Se obtuvieron distribuciones a partir de los datos para España de la Encuesta Europea de Salud de 2009, de la estimación de población para 2011 del INE, de los estudios a 6 meses de Eltrombopag y Romiplostim, de las utilidades obtenidas de la bibliografía y de las tarifas oficiales en España para procesos y actividad. Se generaron 10.000 escenarios aleatorios y se simuló la evolución de los pacientes de cada escenario durante un horizonte temporal de cinco años (ciclos de dos semanas). Perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). Tasa de descuento anual del 3% para costes y efectos.

**Resultados:** En 9.983 escenarios Eltrombopag mostró mayor efectividad y en 17 no hubo diferencias. Eltrombopag fue la alternativa dominante en 7.048 escenarios y la más coste efectiva en otros 19 (umbral 30.000 €/AVAC).

**Conclusiones:** Eltrombopag es la alternativa más coste-efectiva en el 70,67% de los escenarios simulados, por lo que su uso podría producir menores costes al SNS.

### Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic Primary Immune Thrombocytopenia

#### Abstract

**Purpose:** To develop a tool to assist the decision-making for selection of Thrombopoietin Receptor Agonists of adult patients with chronic immune primary thrombocytopenia (PTI). **Methods:** Stochastic cost-effectiveness analysis with a 6-Health-States Markov model: stable, bleeding type 2, 3 or 4, post-type 4 bleeding and death. Each simulation analyzes a randomly generated scenario that describes patients characteristics, results measured in quality adjusted life years (QALYs) and costs (in €2011). Distributions were obtained from the Spanish data of the European health survey of 2009, the INE estimate of population for 2011 and the 6-months clinical studies for Eltrombopag and Romiplostim. Utility values were obtained from the literature and the costs from Spanish official rates lists. A set of 10.000 random scenarios were generated and the patients evolution of each scenario was simulated during a time horizon of five years (in 2-weeks cycles). National Health System Perspective was used and the annual discount rate was set at 3%.

**Results:** Eltrombopag showed more effectiveness in 9.983 scenarios and there was no difference in 17. In 7.048 scenarios the alternative Eltrombopag was dominant. It was cost-effective in another 19 (threshold 30,000 € /AVAC).

**Conclusions:** Eltrombopag was the most cost-effective alternative in 70,67% of the simulated scenarios and its use could produce lower costs to the NHS.

#### PALABRAS CLAVE

PTI; Eltrombopag; Agonistas Receptor de Trombopoyetina; Evaluación Económica

#### KEYWORDS

ITP; Eltrombopag; Thrombopoietin Receptor Agonists; Economic Evaluation

Farm Hosp. 2013;37(3):182-191

Farm Hosp. 2013;37(3):182-191f

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Javier.g.parrondo@gsk.co (Javier Parrondo)

Correo postal: Depart. de Evaluación de Medicamentos GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, C/ Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos (Madrid)

Recibido el 26 de septiembre de 2012; aceptado el 29 de marzo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.526

## Introducción

La Trombocitopenia Inmune Primaria o PTI (anteriormente conocida como Púrpura Trombocitopénica Idiopática) es una enfermedad autoinmune adquirida, de características y curso clínico muy variable, en la que se produce tanto una destrucción acelerada de plaquetas como una producción inadecuada de las mismas. El diagnóstico de la enfermedad se realiza por exclusión de otras enfermedades que cursan con trombocitopenia, cuando el paciente presenta de forma aislada un recuento plaquetario inferior a  $100 \times 10^9/L$ <sup>1,2</sup>. La enfermedad tiene un curso crónico y puede llegar a amenazar la vida de los pacientes por la potencial letalidad de las hemorragias que se producen a consecuencia de la trombocitopenia.

La PTI se encuentra enmarcada dentro del grupo de las denominadas enfermedades raras debido a su baja prevalencia. Aunque no existen estudios epidemiológicos europeos, los datos de los estudios realizados en población adulta americana muestran una prevalencia de 23,6 casos por cada 100.000 habitantes<sup>3</sup>, similar a la estimada para Europa por Orphanet a partir de datos procedentes de la bibliografía (Orphanet Report Series November 2012 - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Disponible en [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)). La escasez de estudios epidemiológicos es algo habitual en las enfermedades raras.

En el caso de la PTI crónica, la respuesta a los tratamientos más comunes es baja, las tasas de recaída son altas y la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los tratamientos comunes con frecuencia conllevan la interrupción de los mismos<sup>1,2,4</sup>.

Ante la necesidad de tratamientos efectivos y con menos efectos adversos, se han desarrollado los Agonistas del Receptor de Trombopoyetina (ART), cuyo mecanismo de acción consiste en estimular la producción de plaquetas para conseguir un incremento del recuento plaquetario, lo que supone un nuevo concepto de abordaje terapéutico en la historia de la PTI.

Los dos únicos ART actualmente disponibles son Eltrombopag, de uso oral y Romiplostim, de administración subcutánea. Ambos han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica que son refractarios a otros tratamientos. Se puede también considerar su utilización como segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada<sup>5-8</sup>.

La toma de decisiones respecto a qué ART utilizar se ve dificultada por la heterogeneidad en la edad, sexo, peso y ausencia o presencia de bazo de los posibles pacientes tributarios de recibir tratamiento cuya variabilidad genera incertidumbre tanto en los resultados en

salud obtenidos como en los costes incurridos por las distintas alternativas de tratamiento. La imposibilidad de determinar un caso base representativo sobre el que basar el estudio hace inapropiada la aproximación habitualmente utilizada basada en la determinación de un ratio de coste-efectividad incremental para dicho caso (enfoque determinístico). Para solucionar este problema, se ha optado por la utilización de técnicas de microsimulación que, mediante la generación aleatoria de un número representativo de posibles escenarios, permite la determinación de la alternativa más probablemente coste-efectiva (enfoque estocástico). Se reduce así la incertidumbre y se facilita que la toma de decisiones sobre la selección de la alternativa de tratamiento se realice de una forma informada.

El objetivo del presente trabajo fue dar soporte a la toma de decisiones de selección de ART mediante el desarrollo de un modelo de microsimulación que evaluara y comparara la relación coste-efectividad de ambos tratamientos en un amplio abanico de posibles escenarios para determinar la alternativa con mayor probabilidad de mostrarse coste-efectiva para el SNS en el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria.

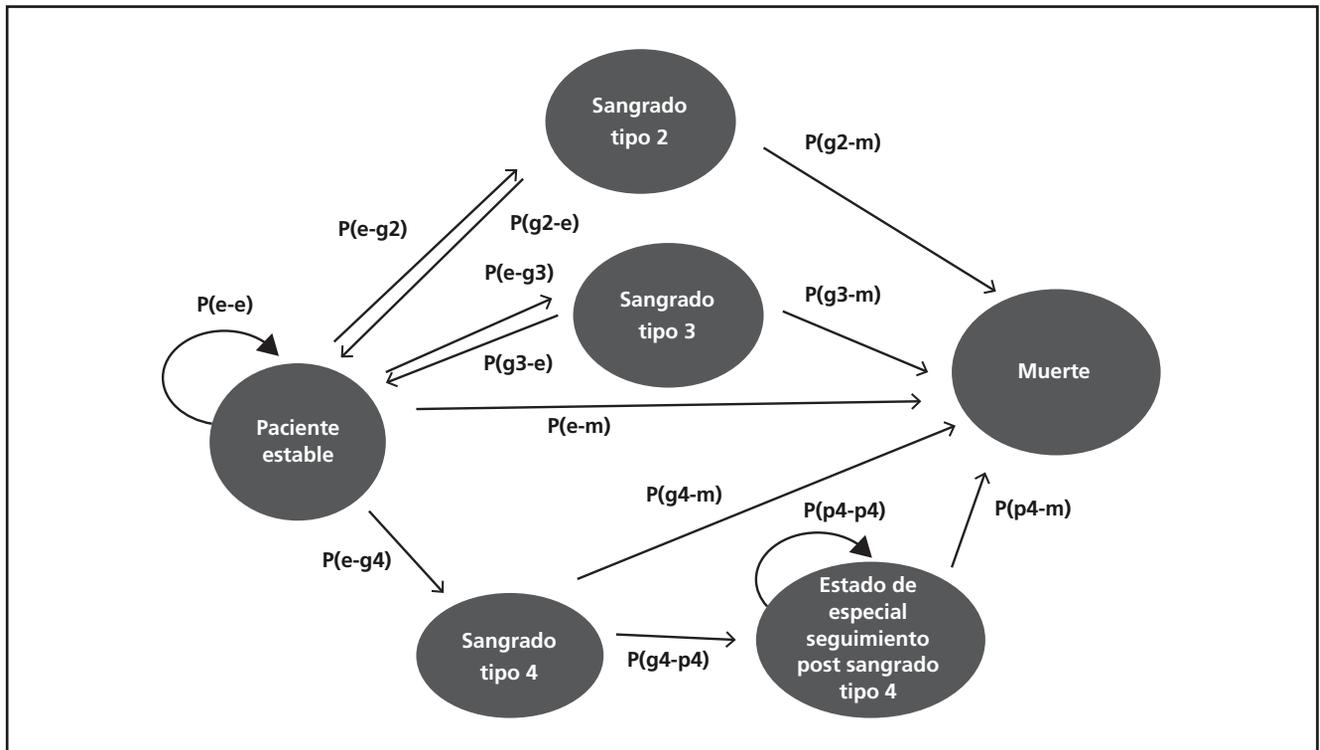
## Métodos

### Modelo

El estudio ha consistido en el desarrollo y aplicación de un modelo matemático estocástico utilizando técnicas de microsimulación. Se generaron aleatoriamente 10.000 posibles escenarios que fueron utilizados para alimentar una cadena de Markov descriptiva del curso de la enfermedad en los pacientes susceptibles de ser tratados con ART por medio de una estructura de 6 estados de salud mutuamente excluyentes por los que transitan los pacientes.

Las alternativas evaluadas son el tratamiento con Eltrombopag y el tratamiento con Romiplostim, dos nuevos ARTs con indicación en PTI crónica refractaria.

La definición de los distintos estados de salud se ha realizado según la aparición o no de eventos de sangrado clínicamente significativos. Así, el paciente puede estar en *estado estable* (paciente sin sangrado o con sangrado tipo 1), *sangrados tipos 2, 3 y 4*, en *estado de especial seguimiento post-sangrado tipo 4* ó *muerte* (estado absorbente). A lo largo de los ciclos bisemanales los pacientes pueden, permanecer en su estado (en el caso de los estados estable, en especial seguimiento o muerte) o transitar a estados en los que no puede permanecer más de un ciclo (sangrados 2, 3 y 4) tal y como se representa en la figura 1. Debe mencionarse que, debido a la insuficiencia de datos al respecto, en el modelo no se han tenido en cuenta los posibles estados derivados de los efectos adversos.



**Figura 1.**  $P(e-e)$ : Probabilidad de permanecer estable;  $P(e-m)$ : Probabilidad de muerte de un paciente estable;  $P(e-g2)$ : Probabilidad de sufrir un sangrado tipo 2;  $P(g2-e)$ : Probabilidad de recuperarse tras un sangrado tipo 2;  $P(g2-m)$ : Probabilidad de muerte por un sangrado tipo 2 (se asume igual a la probabilidad de muerte de un paciente estable);  $P(e-g3)$ : Probabilidad de sufrir un sangrado tipo 3;  $P(g3-e)$ : Probabilidad de recuperarse tras un sangrado tipo 3;  $P(g3-m)$ : Probabilidad de muerte por un sangrado tipo 3;  $P(e-g4)$ : Probabilidad de sufrir un sangrado tipo 4;  $P(g4-m)$ : Probabilidad de muerte por un sangrado tipo 4;  $P(g4-p4)$ : Probabilidad de recuperarse de un sangrado tipo 4 (quedando en un estado de especial seguimiento);  $P(p4-p4)$ : Probabilidad de permanecer en el estado de especial seguimiento;  $P(p4-m)$ : Probabilidad de muerte del paciente en estado de especial seguimiento.

Definimos escenario como el conjunto de variables que van a caracterizar al paciente (edad, sexo, peso y presencia o ausencia de bazo), a las probabilidades de transición entre estados para ambas alternativas, a los resultados en salud aplicables a cada estado de salud y a los costes imputables a dichos estados. Cada escenario se ha generado aleatoriamente a partir de las distribuciones matemáticas que describen estas variables. La estimación de cada una de las distintas distribuciones se menciona más adelante dentro de este apartado.

La validación de la estructura y de las asunciones realizadas en el modelo se ha realizado por medio de un panel de expertos formado por cuatro hematólogos clínicos con experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con PTI crónica.

El modelo permite obtener, para cada uno de los escenarios propuestos, los resultados producidos en forma de utilidades medidas como ganancia en años de vida ajustados por calidad (AVACs) y costes incurridos por cada una de las alternativas (actualizados a €2011). A partir de éstos se calcularon los resultados y costes incrementales que supone el uso de la alternativa Eltrombopag frente a la de Romiplostim para, de esta forma, obtener el Ratio de Coste Efectividad Incremental (RCEI) según la fórmula:

$$RCEI = \frac{\text{Coste alternativa Eltrombopag} - \text{Coste alternativa Romiplostim}}{\text{Utilidad alternativa Eltrombopag} - \text{Utilidad alternativa Romiplostim}}$$

Los movimientos entre los estados se describen como probabilidades según los riesgos asociados a la aparición del evento que produce dicha transición.

El modelo asume que los riesgos asociados a la mortalidad se deben a los derivados del propio estado de salud, de forma que, en la mortalidad derivada de encontrarse en el estado estable, con sangrados tipo 2, 3 y 4 ó en estado de especial seguimiento, no influyen los efectos adversos al tratamiento con ART. La descripción de los tipos de sangrado 1, 2, 3 y 4 se muestran en la tabla 1.

La mortalidad derivada de estos estados se ha obtenido a partir de los datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria de 2009 y de la estimación de la población española de 2009 procedentes del Instituto Nacional de Estadística<sup>9,10</sup>.

Las alternativas de tratamiento van a producir una modificación de los riesgos asociados a la aparición de los distintos eventos de sangrado. Estos distintos riesgos se han calculado a partir de los datos de sangrado del ensayo clínico RAISE en el caso de Eltrombopag<sup>6,11</sup> y de

**Tabla 1.** Tipos de sangrados. Escala de sangrado de la Organización Mundial de la Salud

Grado	Definición
0	Ausencia de sangrado
1	Sangrado petequiral
2	Hemorragia moderada
3	Hemorragia grave
4	Hemorragia grave con compromiso vital

Adaptado de Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Current Medical Research & Opinion*. 2012;28:79-87.

los ensayos clínicos de NCT00102323 y NCT00102336<sup>12,13</sup> en el caso de Romiplostim.

Para la obtención de las distintas probabilidades de transición entre cada estado de salud se han utilizado la mortalidad asociada a los eventos de sangrado y los riesgos de aparición del evento de cada alternativa. La caracterización de estas probabilidades se ha realizado mediante distribuciones Beta. Para la obtención de los parámetros alfa y beta que definen estas distribuciones se utilizó el método de los momentos<sup>14</sup>.

### Población del estudio

Cada escenario define la edad, sexo, peso y presencia o ausencia de bazo en el paciente por medio de sus distribuciones obtenidas teniendo en cuenta las características de la población española. Para ello se utilizaron los datos para España de la Encuesta Europea de Salud de 2009<sup>15</sup> y la estimación de población española a 1 de julio de 2011 (población por fecha de referencia, comunidad autónoma, sexo y edad) del INE<sup>10</sup>. Según datos no publicados, del 48% de pacientes con PTI que requieren tratamiento existe un 54% no controlado que, en un 81% es subsidiario de esplenectomía. De estos un 20% son refractarios a esta.

Dado que la indicación de ambos tratamientos restringe su uso a pacientes esplenectomizados refractarios y a pacientes refractarios en los que la esplenectomía está contraindicada, el panel de expertos consensuó que el uso de estos fármacos dentro de su indicación se reparte entre un 80% de pacientes esplenectomizados (con una variación entre el 75 y el 85%) y el resto en pacientes en los que la esplenectomía está contraindicada.

La tabla 2 muestra un resumen de las características de los pacientes aleatoriamente generados junto a una comparación con las características de los de los análisis de sensibilidad.

### Horizonte temporal, perspectiva y descuento

El horizonte temporal de la simulación fue de cinco años debido a que éste es el período sobre el que los estudios de extensión de ambas alternativas de tratamiento han mostrado datos sobre seguridad y eficacia.

Para la realización del estudio se ha adoptado la perspectiva del SNS español. Por lo tanto, se han considerado únicamente los costes directos sanitarios.

Se aplicó un descuento del 3% para los costes y los beneficios (AVG y AVAC), y se realizó un análisis de sensibilidad aplicando descuentos del 0% y el 5%, según las recomendaciones de la propuesta de guía de evaluaciones para España<sup>16</sup>.

### Estimación de las utilidades

Para la estimación de las distribuciones a aplicar para las utilidades se realizó una búsqueda en las bases de datos de utilidades: CEA Registry (consulta 21/09/2011), EURONHEED (consulta 21/09/2011) y NHS EED (consulta 21/09/2011). Asimismo se revisaron las páginas web de las principales Agencias de Evaluación para la búsqueda de datos no publicados. De las quince publicaciones seleccionadas<sup>19-33</sup> se obtuvieron valores para las utilidades de los estados estable, sangrado tipo 3, sangrado

**Tabla 2.** Características de los pacientes de escenarios base y de análisis de sensibilidad

	Escenarios base		Sin descuento (0%)		Descuento 5%		Análisis de sensibilidad con peso mínimo de 50 kg*		Análisis de sensibilidad con peso mínimo de 60 kg*		Análisis de sensibilidad % esplenectomías**		Igual efectividad	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Pacientes</b>														
Total	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%
Mujeres	6.210	62,10%	6.310	63,10%	6.233	62,33%	6.261	62,61%	6.240	62,40%	6.220	62,20%	6.228	62,28%
Edad media (años)	47	(-)	47	(-)	47	(-)	47	(-)	47	(-)	47	(-)	47	(-)
Peso medio (kg)	70,27	(-)	70,17	(-)	70,48	(-)	70,65	(-)	72,2	(-)	70,45	(-)	70,47	(-)
Esplenectomizados	8.156	81,56%	8.144	81,44%	8.147	81,47%	8.255	82,55%	8.141	81,41%	7.144	71,44%	8.169	81,69%

\* Análisis de sensibilidad utilizando para el peso mínimo de los pacientes un umbral mínimo de 50 kg y 60 kg.

\*\* Análisis de sensibilidad utilizando para el porcentaje de esplenectomías un rango de entre el 65% y el 75% de los pacientes.

**Tabla 3.** Distribuciones de utilidad según estado de salud

	Distribución	Alfa	Beta	Referencias
U_estable	Beta	14,19910056	2,72574664	26, 27, 28
U_tipo_2	$= ((2*U\_tipo\_3)+(12*U\_estable))/14$			Panel expertos
U_tipo_3	Beta	8,387827682	3,86995807	20, 25, 28-32
U_tipo_4	Beta	9,490169494	8,27217983	19, 22, 31, 32
U_p_4	Beta	2,799650078	1,50750389	19, 22
U_muerte	Constante = 0			NA

**U\_estable:** Utilidad del paciente en el estado de estable; **U\_tipo\_2:** Utilidad del paciente en el estado de sangrado tipo 2; **U\_tipo\_3:** Utilidad del paciente en el estado de sangrado tipo 3; **U\_tipo\_4:** Utilidad del paciente en el estado de sangrado tipo 4; **U\_p\_4:** Utilidad del paciente en el estado de especial seguimiento.

tipo 4 y estado de especial seguimiento post-sangrado tipo 4. A partir de los valores obtenidos de la bibliografía se calcularon sus distribuciones Beta (método de los momentos). No siendo posible la obtención de utilidades publicadas para el sangrado tipo 2, el panel de expertos concluyó que era factible aproximar la utilidad del estado en que el paciente sufre este tipo de sangrado imputando a éste de dos días con la utilidad de sangrado tipo 3 y doce días con la utilidad estable. A la utilidad del estado absorbente muerte se le asignó un valor de 0. Las distribuciones obtenidas se muestran en la tabla 3.

### Recursos y costes

Para la estimación de los costes a imputar se han utilizado las tarifas oficiales publicadas en España para la asignación de recursos o la imputación de procesos por la vía de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRDs). Mediante el panel de expertos se validaron las asunciones relativas a la asignación de recursos y procesos. A partir de las distintas tarifas se obtuvieron las distribuciones de costes a utilizar en el modelo. Las descripciones y principales valores de dichas distribuciones pueden consultarse en la tabla 4. Los costes han sido actualizados a €(2011).

**Tabla 4.** Distribuciones de costes

	Distribución	Media Ln(x)	DE Ln(x)	Referencias
C_tipo_3	Lognormal	8,175726424	0,051007732	Distribuciones obtenidas a partir de tarifas oficiales (véase tabla 7)
C_Tipo4leve	Lognormal	8,657919291	0,193776921	
C_tipo4cc	Lognormal	10,17964368	0,227811881	
C_Espec	Lognormal	4,542259064	0,264087253	
C_Fisio	Lognormal	2,765170086	0,467260053	
C_Logopeda	Lognormal	2,607406592	0,688047174	
C_TerapOcupacional	Lognormal	2,280502555	0,289071043	
C_TAC	Lognormal	5,277368518	0,051608515	
C_Urgencias	Lognormal	5,292416961	0,331890462	
C_tipo_2	$= (0,6*C\_Espec)+(0,3*C\_Urgencias)$			
C_tipo_4	$= (0,2*C\_Tipo4leve)+(0,8*C\_Tipo4cc)$			
C_Rehab	$= (6*C\_Espec)+[65*(C\_Fisio + C\_Logopeda)]+(39*C\_TerapOcupacional)$			
C_muerte	Constante = 0			

**C\_tipo\_2:** Coste de sufrir un sangrado tipo 2; **C\_tipo\_3:** Coste de sufrir un sangrado tipo 3; **C\_tipo\_4:** Coste de sufrir un sangrado tipo 4; **C\_Tipo4leve:** Coste de sufrir un sangrado tipo 4 de tratamiento no quirúrgico; **C\_Tipo4cc:** Coste de sufrir un sangrado tipo 4 de tratamiento quirúrgico; **C\_Espec:** Coste de la consulta de médico especialista (neurocirujano, hematólogo, médico rehabilitador); **C\_Rehab:** Coste del proceso de rehabilitación; **C\_Fisio:** Coste de consulta de fisioterapeuta funcional; **C\_Logopeda:** Coste de consulta de logopeda; **C\_TerapOcupacional:** Coste de consulta de terapia ocupacional; **C\_TAC:** Coste de Tomografía Axial Computarizada; **C\_Urgencias:** Coste de consulta en urgencias; **C\_muerte:** Coste del estado absorbente muerte.

### Costes de las alternativas de tratamiento

Como ambas alternativas de tratamiento son de ámbito hospitalario se utilizaron los precios de venta laboratorio (PVL), ya que el hospital obtiene los mismos por venta directa mientras que los PVP imputan márgenes del canal de distribución y farmacias. A partir de los PVL se obtuvieron el coste/día de las posibles dosis de Eltrombopag (25, 50 ó 75 mg) y el coste por microgramo de Romiplostim necesario para poder obtener el coste de la dosis.

Para el cálculo del coste de tratamiento de Eltrombopag, sus dosis se obtuvieron mediante los datos procedentes del ensayo RAISE<sup>11</sup>. Con éstos se generó una distribución discreta que adjudicó aleatoriamente una dosis a cada uno de los escenarios generados. Al coste del tratamiento con Eltrombopag se añadió el coste de la realización de una prueba de función hepática cada cuatro semanas.

En el caso de Romiplostim las distribuciones de dosis en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados se obtuvieron a partir de los datos de su estudio de registro<sup>13</sup>. El coste semanal del mismo se obtuvo al multiplicar su coste por microgramo por la dosis (en microgramos/kilogramo y semana), y por el peso del paciente en kilogramos. El modelo no imputó costes derivados de la recomposición y administración subcutánea de Romiplostim debido a la dificultad de asignar un valor a los mismos.

### Costes imputables a los estados de salud

- Coste de sangrado tipo 2: se asumió que el coste de este sangrado era equiparable a la suma de un 60% del coste de una visita al hematólogo y de un 30% de una visita a urgencias. Durante este evento no se suspende el tratamiento por lo que se imputan los catorce días de tratamiento.
- Coste de sangrado tipo 3: se aplicó un coste por proceso imputando al mismo la tarifa del GRD 174 (hemorragia gastrointestinal). El coste imputado corresponde a una semana de proceso e incluye todos los costes relacionados con éste incluyendo el tratamiento, por lo que se imputan únicamente siete días de tratamiento adicional (si se imputaran catorce días se incurriría en un error por realizar una doble imputación del tratamiento en el período de aplicación del GRD).
- Coste de sangrado tipo 4: se asumió que este sangrado se podía aproximar por la imputación de un 20% del coste del GRD 810 (hemorragia intracraneal leve-médica) y un 80% del coste del GRD 833 (hemorragia intracraneal grave-quirúrgica), se considera que la imputación del GRD se corresponde con un ciclo de catorce días por lo que no se imputa coste adicional de tratamiento.
- Coste de estado de especial seguimiento post-sangrado tipo 4: se asumió que tras una hemorragia intracraneal se imputarían los costes de una visita de

seguimiento con el neurocirujano en el ciclo posterior al sangrado, más el coste de una visita semanal al hematólogo durante un mes, seguidas de una visita mensual por otros cinco meses y posteriormente una visita trimestral. A estos costes hay que añadir los costes del proceso de rehabilitación al que deben someterse el 80% de estos pacientes. Se asumió que este sangrado se produce por falta de eficacia de los ART, por lo que se interrumpe su tratamiento.

- Costes del proceso de rehabilitación: se asumió una visita mensual al médico rehabilitador, y cinco sesiones semanales de fisioterapia y de logopeda y tres sesiones semanales de terapia ocupacional durante seis meses de tratamiento. Ante la variabilidad y la dificultad de su imputación, no se tuvieron en cuenta los costes derivados de ayudas técnicas (sillas eléctricas, orto-prótesis...).

### Análisis de sensibilidad

Con el fin de analizar el efecto que en los resultados del modelo pudieran causar las variaciones en la efectividad de las alternativas, el peso medio del paciente, el porcentaje de esplenectomizados y descuento. Se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad:

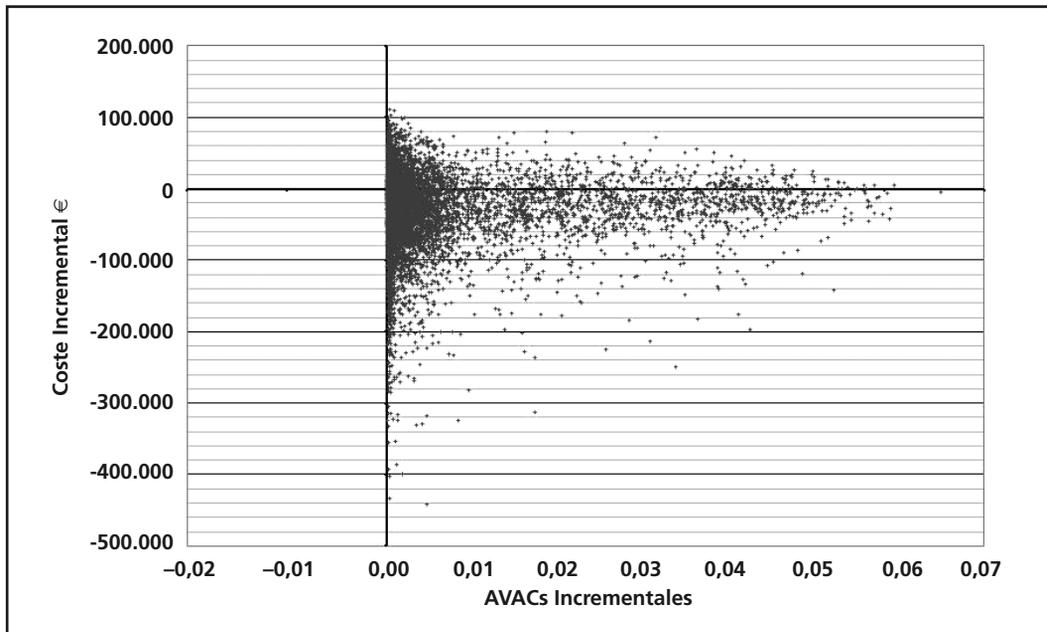
- Igual efectividad de ambas alternativas.
- Consideración de un peso mínimo de 50 kg y 60 kg.
- Disminución en 10 puntos porcentuales en el rango de pacientes esplenectomizados menor (rango 65%-75%).
- Resultados sin descuento y aplicando una tasa del 5%.

### Resultados

De los 10.000 escenarios generados Eltrombopag mostró mayor efectividad en 9.983 (99,83%). Además, en 7.048 de éstos (70,48%), Eltrombopag resultó ser la alternativa dominante (mayor efectividad a menor coste) y en otros 19 (0,19%) la alternativa más coste-efectiva. En la figura 2, se representa el plano coste-efectividad incremental de los 10.000 escenarios.

De los diecisiete escenarios en los que no se presentaron diferencias de efectividad (0,17% del total), Eltrombopag fue la alternativa menos costosa en 14 de ellos (0,14% del total).

En relación a los análisis de sensibilidad los resultados son estables en función de la variable descuento. Las pequeñas variaciones detectadas parecen ser fruto de la generación aleatoria de los escenarios y no del efecto de las variables. El ajuste de peso a un mínimo de 50 kg, produce un aumento del peso medio de menos de 0,5 kg e incrementa en más de un 1% el porcentaje de escenarios en los que Eltrombopag se muestra dominante. Esta tendencia se ve acentuada cuando se traslada el mínimo a 60 kg, donde el incremento respecto al conjunto de



**Figura 2.** Plano coste-efectividad incremental de los 10.000 escenarios generados.

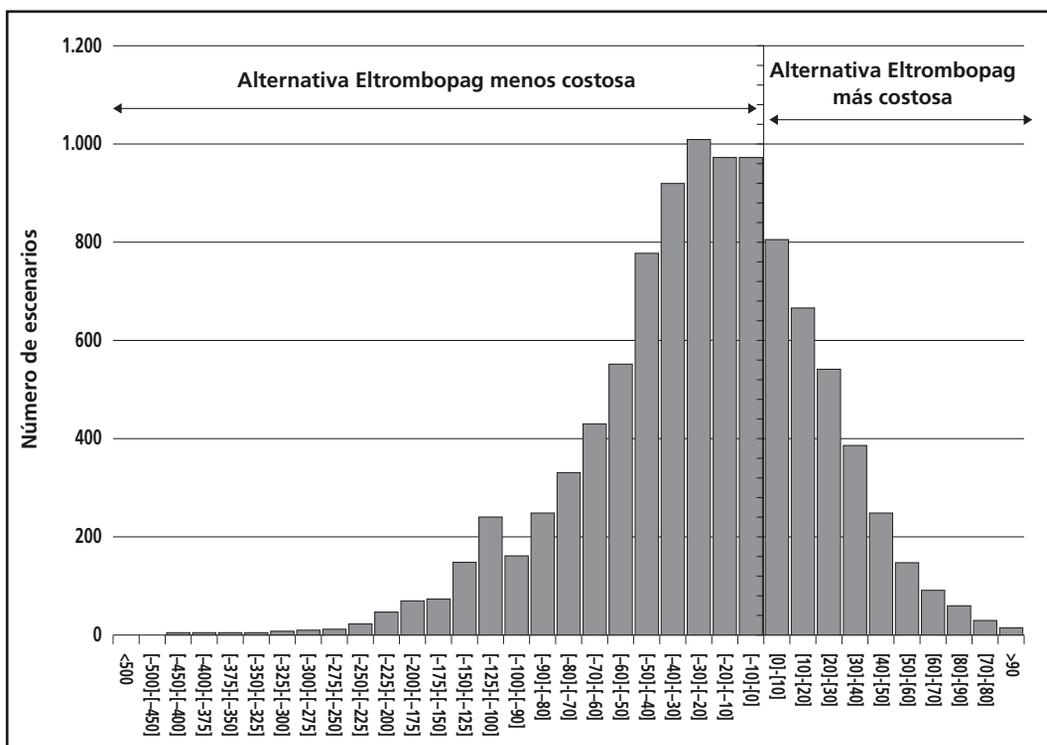
escenarios de base es de 5 puntos porcentuales. En sentido contrario, una disminución del 10% en el rango del porcentaje de pacientes esplenectomizados (pasar de 75%-85% a 65%-75%) produce un descenso de un 5% en el porcentaje en el que Eltrombopag se muestra dominante. En el caso del análisis ejecutado igualando la efectividad de ambas alternativas, la proporción de escenarios en los que Eltrombopag es la alternativa menos costosa es similar a la proporción de escenarios en los que se muestra dominante cuando se tiene en cuenta la

efectividad. La figura 3 muestra la distribución de escenarios a igualdad de efectividad.

Para facilitar su comparación, los resultados del modelo base y los de los distintos análisis de sensibilidad se muestran en las tablas 5 y 6.

### Discusión

El enfoque estocástico del modelo<sup>17</sup>, con la utilización de datos aleatoriamente generados a partir de las corres-



**Figura 3.** Distribución de escenarios simulados en relación a su coste.

**Tabla 5.** Resumen de resultados y comparación con los análisis de sensibilidad

	Escenarios base		Sin descuento (0%)		Descuento 5%		An. Sens. Peso 50 kg*		An. Sens. Peso 60 kg*		An. Sens. % Esplen**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pacientes												
Total	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%
Igual efectividad	17	0,17%	11	0,11%	7	0,07%	15	0,15%	13	0,13%	16	0,16%
Eltrombopag más costoso	3	0,03%	5	0,05%	2	0,02%	5	0,05%	0	0,00%	8	0,08%
Eltrombopag menos costoso	14	0,14%	6	0,06%	5	0,05%	10	0,10%	13	0,13%	8	0,08%
Mayor efectividad												
Eltrombopag	9.983	99,83%	9.989	99,89%	9.993	99,93%	9.985	99,85%	9.987	99,87%	9.984	99,84%
Dominante	7.048	70,48%	7.052	70,52%	7.102	71,02%	7.174	71,74%	7.555	75,55%	6.572	65,72%
Coste-efectivo+	19	0,19%	16	0,16%	19	0,19%	13	0,13%	19	0,19%	18	0,18%
No coste-efectivo+	2.916	29,16%	2.921	29,21%	2.872	28,72%	2.798	27,98%	2.413	24,13%	3.394	33,94%

\* Análisis de sensibilidad utilizando para el peso mínimo de los pacientes un umbral mínimo de 50 kg y 60 kg.

\*\* Análisis de sensibilidad utilizando para el porcentaje de esplenectomías un rango de entre el 65% y el 75% de los pacientes.

+ Se ha tenido en cuenta un umbral de 30.000 €/AVAC (procedente de: Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L y Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit. 2002;16:334-43).

pondientes distribuciones, minimiza los inconvenientes que pudieran derivarse de realizar la simulación con un enfoque determinístico y con datos procedentes de poblaciones diferentes. Esto mismo es aplicable a costes y utilidades, como se ha visto en estudios previos realizados con el mismo enfoque en nuestro país<sup>18</sup>. Teniendo en consideración que se trata de un modelo teórico que simula de forma simplificada la evolución de los pacientes, sus resultados deben valorarse como estimaciones que nos aproximan a la realidad, por lo que pueden ser útiles como herramienta de apoyo a la toma de decisiones.

El análisis muestra que las dos variables de mayor influencia en los resultados son el peso y la presencia o ausencia de bazo en el paciente. Este hallazgo es coherente con lo observado en los ensayos realizados con Romiplostim<sup>12,13</sup>, en los que la dosis utilizada depende del peso y es mayor en pacientes esplenectomizados, lo que, obviamente, supone un incremento del coste de esta alternativa de tratamiento.

Al igualar la efectividad de ambas alternativas, Eltrombopag es la de elección, la menos costosa, en un 70% de los escenarios. Esta proporción coincide con el porcentaje en que se muestra como alternativa dominante cuando se tiene en cuenta la efectividad.

En relación al grupo de 17 escenarios en los que no hubo diferencias en efectividad el análisis mostró que se trataba de pacientes con edad superior a los 95 años. Hay que tener en cuenta que, en estos casos, los AVACs están más condicionados por la mortalidad debida a su avanzada edad que por el efecto que pudiera tener el tratamiento de la PTI.

Para el cálculo de las distribuciones de dosis de Romiplostim, tanto en pacientes esplenectomizados como en no esplenectomizados, se utilizaron las medias semana-

les descritas en los estudios clínicos<sup>13</sup>, lo que puede ser considerado una limitación del modelo. El uso de estas medias da lugar a la disminución o, en el caso de pacientes no esplenectomizados, a la desaparición de las dosis de Romiplostim más elevadas. Esto puede dar lugar a una infravaloración en el coste de esta alternativa de tratamiento.

Asimismo, la infravaloración de los costes de la alternativa de Romiplostim puede también producirse en el caso de pacientes con elevado peso, ya que, aunque los datos no son concluyentes, parece que en los pacientes más obesos se produce una disminución de la respuesta<sup>13</sup>, lo que suele llevar a incrementos adicionales de dosis en pacientes con mayor peso.

El modelo asume el aprovechamiento del vial completo de Romiplostim, ya sea para un solo paciente o para varios. En los casos en que no se produjera el aprovechamiento del vial completo se incrementarían los cos-

**Tabla 6.** Cuadro resumen de resultados del análisis de sensibilidad igualando la efectividad de las dos alternativas - coste incremental de 5 años de tratamiento con la alternativa eltrombopag frente romiplostim

Pacientes	n	%
Total	10.000	100%
Eltrombopag menos costoso	7.016	70,16%
Eltrombopag más costoso	2.984	29,84%
≥ 0 y ≤ 10.000 €	806	8,06%
> 10.000 y ≤ 20.000 €	667	6,67%
> 20.000 y ≤ 30.000 €	547	5,47%
> 30.000 €	964	9,64%

**Tabla 7.** Listado de tarifas oficiales utilizadas para el cálculo de las distribuciones de costes

Institución	Fuente
Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad	<a href="http://www.mpsi.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/NORMA_2008_AP_GRD_V23_CLUSTER.xls">http://www.mpsi.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/NORMA_2008_AP_GRD_V23_CLUSTER.xls</a>
Cantabria	BOC 05/05/2011 (Disponible en <a href="http://boc.cantabria.es/boces/">http://boc.cantabria.es/boces/</a> )
Cataluña	DOG 30/12/2005 (Disponible en <a href="http://www20.gencat.cat/portal/site/DOG/">http://www20.gencat.cat/portal/site/DOG/</a> )
Extremadura	DOE 19/02/2008 (Disponible en <a href="http://doe.juntaex.es/">http://doe.juntaex.es/</a> )
Galicia	DOG 09/10/2009 (Disponible en <a href="http://www.xunta.es/diario-oficial-galicia/">http://www.xunta.es/diario-oficial-galicia/</a> )
Madrid	BOCAM 10/09/2009 (Disponible en <a href="http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=Boletin/Page/BOCM_home">http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=Boletin/Page/BOCM_home</a> )
Murcia	BORM 06/06/2007 (Disponible en <a href="http://www.borm.es/borm/vista/principal/inicio.jsf">http://www.borm.es/borm/vista/principal/inicio.jsf</a> )
Navarra	BON 14/04/2006 (Disponible en <a href="http://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/">http://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/</a> )
País Vasco	BOPV 28/07/2003 (Disponible en <a href="http://www.euskadi.net/cgi-bin_k54/bopv_00?c">http://www.euskadi.net/cgi-bin_k54/bopv_00?c</a> )

tes de tratamiento con esta alternativa con lo que aumentaría el número de escenarios en los que Eltrombopag sería la alternativa de elección.

Debido a no disponer de datos suficientes, el desarrollo del modelo no permitió tener en cuenta determinadas variables que podrían tener una potencial influencia en los resultados analizados. Es el caso del uso de medicación concomitante, que no fue tenida en consideración y que, sin duda, podría tener influencia en la efectividad de las alternativas de tratamiento evaluadas, lo que debe ser considerado en nuestro estudio como una limitación. También sería muy útil disponer en el futuro de más datos sobre los efectos adversos que permitieran determinar su influencia a favor de una u otra alternativa.

Por último, los resultados del modelo propuesto deberían confirmarse en ensayos clínicos pragmáticos aleatorizados en los que se compararan directamente ambas alternativas.

De esta forma, a la espera de poder disponer de datos procedentes de ensayos de comparación directa de ambas alternativas, y dado que a juicio del panel de expertos las asunciones presentadas en el presente modelo parecen ser razonables, se puede concluir que existe un 70,67% de probabilidad de que Eltrombopag sea la alternativa más coste-efectiva y, por tanto, que su uso produciría un menor coste al SNS.

### Agradecimientos

A Lucía Garvin, médica rehabilitadora adscrita al Servicio de Rehabilitación del Hospital del Henares (Madrid), por su apoyo y aportación a la descripción de los recursos y costes a aplicar en el proceso de rehabilitación incluido en el estado de especial seguimiento post-hemorragia tipo 4.

A Isabel Pérez-Escolano, Departamento Evaluación de Medicamentos, y María José Muñoz, Departamento Médico de GlaxoSmithKline España, por su apoyo y comentarios en la revisión crítica del artículo.

### Bibliografía

- Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:261.e1-e17.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86.
- Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2008;6:711-2.
- Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Fernandez Vidaurre C. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory Medicine*. 2009;103:975-94.
- Ficha técnica de Revolade (Consulta 20/09/2011). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf)
- EMA - Informe público de evaluación de Revolade (Consulta 20/09/2011). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001110/WC500089967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf)
- Ficha técnica de Nplate (Consulta 20/09/2011). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000942/WC500039537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf)
- EMA - Informe público de evaluación de Nplate (Consulta 20/09/2011). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/000942/WC500039475.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf)
- INE - Encuesta de Morbilidad Hospitalaria 2009 (Consulta 19/09/2011). Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0>
- INE - Estimaciones de la población española 2009 y 2011 (Consulta 19/09/2011). Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiBD/menu.do?L=0&divi=EPOB&his=0&type=db>
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377:393-402.
- Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, Tarantino MD, Sunkara U, Matthew Guo D, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;8:1372-82.
- Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune

- thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395-403.
14. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Handbooks in health economic evaluation. Oxford University Press. 2006.
  15. INE – Datos españoles de la Encuesta Europea de Salud Pública 2009. (Consulta 19/09/2011). Disponible en: [http://www.ine.es/prodyser/micro\\_enceusalud.htm](http://www.ine.es/prodyser/micro_enceusalud.htm)
  16. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
  17. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care*. 1994;32:150-63.
  18. Mar J, Gutierrez-Moreno S, Chilcotts J. Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. *Gac Sanit*. 2006;20:47-53.
  19. Earnshaw SR. Cost-utility of aspirin and proton pump inhibitors for primary prevention. *Arch Intern Med*. 2011;171:218-25.
  20. Spangler EL. Cost-effectiveness of guidelines for insertion of inferior vena cava filters in high-risk trauma patients. *J Vasc Surg*. 2010;52:1537-45.
  21. Ten Cate-Hoek A J. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2042-9.
  22. Patrick AR, Avorn J, Niteesh CK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:429-36.
  23. O'Brien SH, Smith KJ. Using thrombophilia testing to determine anticoagulation duration in pediatric thrombosis is not cost-effective. *J Pediatr*. 2009; 155:100-4.
  24. Hu D, Blanchard K, Goldie S J, Grossman D, Levin C. Cost-effectiveness analysis of alternative first-trimester pregnancy termination strategies in Mexico City. *BJOG*. 2009;116:768-79.
  25. Gerson I, Ahmad k. Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2008;68: 920-36.
  26. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Campbell K, Levin M, Bowen J, et al. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in Canadian adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Clin Ther*. 2009;31:1082-91.
  27. Kunz K, Bowe T, Kuppermann M, Mazonson P, Williamson A. Protein A immunoabsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 1996;12:436-49.
  28. Skedgel C, Dewar R, Rayson D, Younis T. Cost-utility of adjuvant hormone therapies with aromatase inhibitors in post-menopausal women with breast cancer: upfront anastrozole, sequential tamoxifen-exemestane and extended tamoxifen-letrozole. *Breast*. 2007;16:252-61.
  29. Perloff DJ, Gould MK, Sanders GD. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2007;167:74-80.
  30. Erstad BL. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding. *Crit Care Med*. 2004;32:1277-83.
  31. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Int Med*. 2006;144:326-37.
  32. Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis. *Arch Int Med*. 2007;167:2909-295.
  33. NICE - TA221 Thrombocytopenic purpura - romiplostim: guidance: Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (Consulta 20/09/2011). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf>