



VNIVERSITAT^Ū VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Análisis de la relación coste-efectividad del tratamiento con azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico en el Hospital Clínico Universitario de Valencia

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Teresa Torrecilla Junyent

Dirigida por:

Prof. Dr. Julio Cortijo Gimeno

Prof. Dra. Mar Tormo Díaz

Prof. Dr. Manuel Alós Almiñana

Valencia, abril de 2019



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

El **Prof. Dr. Julio Cortijo Gimeno**, Doctor en Farmacia y Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Universitat de València,

la **Prof. Dra. Mar Tormo Díaz**, Doctora en Medicina y Profesora Asociada Asistencial en Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universitat de València y especialista del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y

el **Prof. Dr. Manuel Alós Almiñana**, Doctor en Farmacia y Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Universitat de València y Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada "**Análisis de la relación coste-efectividad del tratamiento con azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico en el Hospital Clínico Universitario de Valencia**", elaborada por la Lda. **Teresa Torrecilla Junyent**, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Valencia, 15 de abril de 2019

Fdo.:

Prof. Dr. J. Cortijo

Fdo.:

Prof. Dra. M. Tormo

Fdo:

Prof. Dr. M. Alós

AGRADECIMIENTOS

El propósito de estas líneas es el de expresar mi reconocimiento a todas las personas que de un modo u otro me han ayudado a llevar a buen puerto esta tesis.

Quiero empezar con los directores de tesis, directamente implicados en que lo que era un proyecto difuso y lejano haya llegado a ser una realidad. Menciono en primer lugar al Dr. Manuel Alós, Jefe del Servicio de Farmacia, que confió en mí, y me alentó a iniciar este trabajo de investigación. Sus conocimientos y experiencia han sido fundamentales para el desarrollo de este proyecto. La Dra. Mar Tormo, del Servicio de Hematología, me alentó en mis titubeos iniciales, cuando parecía que esta tesis no podría cuajar, y me ayudó tanto en la fase de recopilación de datos como en la elaboración final del estudio. Finalmente, el Dr. Julio Cortijo, con su dilatado bagaje en dirección de tesis, me brindó desde un principio su colaboración y experiencia. Muchas gracias a los tres: todo han sido facilidades por su parte.

La ayuda del Profesor Dr. José Bermúdez, catedrático del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Valencia, en parte del planteamiento estadístico y matemático de esta tesis ha contribuido sin duda al resultado final.

También quiero mencionar a los compañeros del Servicio de Farmacia. Han comprendido las dudas, desánimos y estrés que conlleva llevar a buen puerto un proyecto de estas características, que requiere un esfuerzo intenso y prolongado en el tiempo. Quiero mencionar en especial a Francisco y Rafael Ferriols, cuyas aportaciones y puntos de vista han enriquecido el contenido de esta tesis. Y también a Pablo Calpe, Mercedes Jiménez y Verónica Guillot, que me han ayudado a sortear algunas dificultades informáticas que me tenían atascada. Gracias a todos.

No puedo soslayar al Dr. José Magraner, mi jefe durante mi periodo de formación como residente, y durante varios años de mi etapa como especialista. Su reconocida competencia y categoría humana han sido un referente para mí en todos los aspectos de mi quehacer profesional.

Mención especial merece mi compañero en la vida, Mariano. Mientras se iba desarrollando este trabajo has tenido paciencia con las horas que ha habido que dedicarle, me has orientado en aspectos clínicos que yo no dominaba, y me has alentado en los momentos de duda y agobio, cuando las cosas no iban como esperaba. Gracias por apoyarme también en esto.

Finalmente, un agradecimiento general a los profesionales del Hospital Clínico de Valencia, el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA y la Universidad de Valencia. Es una satisfacción formar parte de los sistemas públicos de salud y de educación, en los que ha sido posible realizar esta investigación.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AR	Anemia refractaria
AREB	Anemia refractaria con exceso de blastos
AREB-1	Anemia refractaria con exceso de blastos, tipo 1
AREB-2	Anemia refractaria con exceso de blastos, tipo 2
AREB-T	Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
ARN	Ácido ribonucleico
ARS	Anemia refractaria sideroblástica
AV	Años de vida ganados
AVAC	Años ganados ajustados por calidad de vida
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CRDM	Citopenia refractaria con displasia multilineaje
CRDU	Citopenia refractaria con displasia unilineaje
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FAB	Grupo Franco-Américo-Británico
g/dl	Gramos por decilitro
GESMD	Grupo español de síndromes mielodisplásicos
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia
IPE	Índice pronóstico español
IPSS	Índice pronóstico internacional (<i>International Prognostic Scoring System</i>)
IWG	Grupo Internacional de Trabajo [para estandarización de criterios de respuesta de síndromes mielodisplásicos] (<i>International Working Group</i>)
L	Litro
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMA(>20% Blastos)	Leucemia mieloide aguda con más de 20% de blastos
LMCa	Leucemia mieloide crónica atípica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
log	Logaritmo
MeSH	Descriptor del tesoro de la <i>National Library of Medicine (Medical Subject Heading)</i>
NICE	Instituto nacional para la salud y la excelencia clínica (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PVF	Precio venta final

RCEI	Relación coste-efectividad incremental
RMST	Media restringida de supervivencia (<i>Restricted Mean Survival Time</i>)
Síndrome 5q-	Síndrome mielodisplásico con delección del cromosoma 5q
SMD	Síndromes mielodisplásicos
SMD inclasificable	Síndrome mielodisplásico inclasificable
SMD/SMPC LMMC	Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo tipo leucemia mielomonocítica crónica
SMD/SMPC no LMMC	Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo no leucemia mielomonocítica crónica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
WPSS	Índice pronóstico de la OMS (<i>WHO Prognostic Scoring System</i>)

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1- Clasificación de los síndromes mielodisplásicos según FAB	8
Tabla 2- Clasificación de los SMD según la OMS (2008)	9
Tabla 3- Clasificación de las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas según la OMS (2008)	10
Tabla 4- Puntuación del índice pronóstico internacional (<i>International Prognostic Score System</i> IPSS) a partir de las variables pronósticas	11
Tabla 5- Resultados publicados del valor umbral de coste-efectividad para las tecnologías sanitarias en España	24
Tabla 6- Variables obtenidas de los sistemas de información corporativos que conforman las características basales de los pacientes	39
Tabla 7- Extracción de datos del tratamiento farmacológico	40
Tabla 8- Extracción de datos del soporte transfusional	42
Tabla 9- Extracción de datos de los recursos hospitalarios utilizados	42
Tabla 10- Coste unitario del tratamiento farmacológico	44
Tabla 11- Coste unitario del soporte transfusional	45
Tabla 12- Coste unitario de los recursos hospitalarios	45
Tabla 13- Variables de efectividad	47
Tabla 14- Número de pacientes en las cohortes totales y en los subgrupos estratificados por riesgo según IPSS y por edad	49
Tabla 15- Características demográficas, clínicas y hematológicas basales de la población total a estudio	61

Tabla 16- Supervivencia global desde el diagnóstico en la población total estudiada	67
Tabla 17- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia en la población total estudiada	68
Tabla 18- Análisis multivariante de las variables con influencia en la supervivencia en la población total estudiada	68
Tabla 19- Coste del tratamiento farmacológico en la población total estudiada (€ por paciente y año)	70
Tabla 20- Coste del soporte transfusional en la población total estudiada (€ por paciente y año)	75
Tabla 21- Coste de los recursos hospitalarios en la población total estudiada (€ por paciente y año)	78
Tabla 22- Resumen de costes en la población total estudiada (€ por paciente y año)	81
Tabla 23- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	87
Tabla 24- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	88
Tabla 25- Resumen de costes en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2 (€ por paciente y año)	90
Tabla 26- Relación coste-efectividad incremental basada en las medias (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	93
Tabla 27- Relación coste-efectividad incremental basada en las medianas (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	97
Tabla 28- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)	100

Tabla 29- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)	101
Tabla 30- Resumen de costes en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1 (€ por paciente y año)	103
Tabla 31- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de edad \geq 75 años)	109
Tabla 32- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (edad \geq 75 años)	110
Tabla 33- Análisis multivariante de las variables con influencia en la supervivencia (edad \geq 75 años)	110
Tabla 34- Resumen de costes en el subgrupo de edad \geq 75 años (€ por paciente y año)	112
Tabla 35- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de edad inferior a 75 años)	118
Tabla 36- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (edad inferior a 75 años)	119
Tabla 37- Resumen de costes en el subgrupo de edad inferior a 75 años (€ por paciente y año)	121
Tabla 38- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con azacitidina en poblaciones no seleccionadas por riesgo IPSS o edad: estudios de práctica asistencial habitual	129
Tabla 39- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con azacitidina en pacientes de alto riesgo/intermedio-2: estudios de práctica asistencial habitual	132
Tabla 40- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos en pacientes de bajo riesgo/intermedio-1 tratados con azacitidina: estudios de práctica asistencial habitual	140

Tabla 41- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con azacitidina de edad avanzada: estudios de práctica asistencial habitual	142
Tabla 42- Valoración de los costes del tratamiento de los síndromes mielodisplásicos: datos de la bibliografía	146
Tabla 43- Valoración de la relación coste-efectividad de azacitidina: datos de la bibliografía	153

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Estructura química de la azacitidina	14
Figura 2- Algoritmo de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo	18
Figura 3- Algoritmo de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo	20
Figura 4- Plano coste-efectividad	23
Figura 5- Representación gráfica de la transformación log menos log de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia	51
Figura 6- Representación gráfica de la media restringida de supervivencia	52
Figura 7- Curva de aceptabilidad	56
Figura 8- Distribución del número de ciclos de azacitidina por paciente en la población total estudiada	64
Figura 9- Curvas de supervivencia desde el diagnóstico en la población total estudiada	66
Figura 10- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular en el grupo de pacientes tratados con azacitidina dentro de la población total estudiada	69
Figura 11- Distribución en el tiempo del número de pacientes por año de <i>exitus</i> o fin de seguimiento, y años de inicio de utilización en el HCUV de algunos fármacos relevantes del tratamiento de soporte	71
Figura 12- Coste medio del tratamiento farmacológico por paciente y año en la población total estudiada	72
Figura 13- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del tratamiento farmacológico de soporte en la población total estudiada	73
Figura 14- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del tratamiento de soporte en la población total estudiada	74

Figura 15- Coste medio de los componentes del soporte transfusional por paciente y año en la población total estudiada	77
Figura 16- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del soporte transfusional en la población total estudiada	77
Figura 17- Distribución del coste medio por paciente y año de los recursos hospitalarios en la población total estudiada	79
Figura 18- Distribución en porcentaje de los costes de los recursos hospitalarios en la población total estudiada	80
Figura 19- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total en la población total estudiada	82
Figura 20- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total en la población total estudiada	83
Figura 21- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2	86
Figura 22- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	89
Figura 23- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	91
Figura 24- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	92
Figura 25- Distribución en el plano de los valores de coste-efectividad incrementales, basados en las medias, de azacitidina respecto al tratamiento de soporte (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)	95
Figura 26- Curva de aceptabilidad del tratamiento con azacitidina en pacientes de alto riesgo/intermedio-2	96

Figura 27- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1	99
Figura 28- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)	102
Figura 29- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)	104
Figura 30- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)	105
Figura 31- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de edad \geq 75 años	108
Figura 32- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de edad \geq 75 años)	111
Figura 33- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de edad \geq 75 años)	113
Figura 34- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de edad \geq 75 años)	114
Figura 35- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de edad inferior a 75 años	117
Figura 36- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de edad inferior a 75 años)	120
Figura 37- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de edad inferior a 75 años)	122
Figura 38- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de edad inferior a 75 años)	123

ÍNDICE

1- INTRODUCCIÓN.....	1
2- ANTECEDENTES.....	5
2.1- DEFINICIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	7
2.2- CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.....	7
2.3- ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL RIESGO	10
2.4- ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO	12
2.5 ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO	13
2.6- AZACITIDINA	13
2.6.1- Estructura química de la azacitidina	13
2.6.2- Mecanismo de acción	14
2.6.3- Indicaciones aprobadas	15
2.6.4 Esquemas y vías de administración	16
2.6.5- Efectos adversos	16
2.7- PROGRAMA DE ENSAYOS CLÍNICOS CON AZACITIDINA EN SMD.....	16
2.8- AZACITIDINA EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO	17
2.9- AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO	19
2.10- EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE AZACITIDINA	21
2.10.1- La relación coste-efectividad	21
2.10.2- Análisis de la incertidumbre asociada al cálculo de la relación coste-efectividad incremental	22
2.10.3- El plano coste-efectividad.....	22
2.10.4- El umbral de coste-efectividad	24
2.11- EL REGISTRO ESPAÑOL DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	25
3- HIPÓTESIS.....	27

4- OBJETIVOS.....	31
4.1- OBJETIVO PRINCIPAL.....	33
4.2- OBJETIVOS SECUNDARIOS	33
5- METODOLOGÍA	35
5.1- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	37
5.2- ASPECTOS ÉTICOS	37
5.3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	38
5.4- VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS.....	38
5.4.1 – Características basales de los pacientes	38
5.4.2 – Tratamiento farmacológico.....	40
5.4.3- Soporte transfusional.....	41
5.4.4- Recursos hospitalarios	42
5.5- VARIABLES TEMPORALES.....	43
5.5.1- Fecha de diagnóstico	43
5.5.2- Fecha de <i>exitus</i> o de fin de seguimiento	43
5.6- COSTES.....	43
5.6.1- Valoración económica del tratamiento farmacológico	43
5.6.2- Valoración económica del soporte transfusional	45
5.6.3- Valoración económica de los recursos hospitalarios.....	45
5.6.4- Estandarización temporal de los costes	46
5.7- VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	46
5.8- ESTIMACIÓN DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD	47
5.8.1- Expresión matemática de la relación coste-efectividad	47
5.8.4- Estimación del coste por respuesta	48
5.9- TAMAÑO MUESTRAL	49

5.10- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	50
5.10.1- Comprobación de ajuste a la distribución normal.....	50
5.10.2- Comparativa de variables cuantitativas y cualitativas.....	50
5.10.3- Estudio estadístico de la supervivencia	50
5.10.4- Estudio estadístico de la relación coste-efectividad incremental	53
5.10.4.1- Estimación del IC95% de la relación coste-efectividad mediante la técnica de remuestreo con repetición (<i>bootstrapping</i>).....	54
5.10.4.2- Análisis de la distribución el plano coste-efectividad.....	55
5.10.4.3- Curva de aceptabilidad	55
5.10.5- Límite de significación estadística	56
5.11- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	56
6- RESULTADOS.....	59
6.1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	61
6.2- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA	64
6.3- ANÁLISIS DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD EN LA POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA.....	65
6.3.1- Análisis de la efectividad en términos de supervivencia en la población total estudiada.....	65
6.3.2- Análisis de la respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en la población total estudiada	69
6.3.3- Análisis de los costes en la población total estudiada.....	69
6.3.3.1- Costes del tratamiento farmacológico en la población total estudiada	70
6.3.3.2- Coste del soporte transfusional en la población total estudiada	75
6.3.3.3- Coste de los recursos hospitalarios en la población total estudiada....	78
6.3.3.4- Costes totales en la población total estudiada.....	81
6.3.4- Relación coste-efectividad en la población total estudiada	84
6.3.5- Coste por respuesta en la población total estudiada	84

6.4- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO SEGÚN RIESGO IPSS: SUBGRUPO DE ALTO RIESGO/INTERMEDIO-2.....	85
6.4.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.....	85
6.4.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.....	88
6.4.3- Análisis de costes en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2	89
6.4.3.1- Costes totales en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2	89
6.4.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2	93
6.4.4.1- Relación coste-efectividad basada en los valores medios de coste y supervivencia, en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.....	93
6.4.4.2- Relación coste-efectividad basada en las medianas de coste y supervivencia, en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.....	96
6.4.4.3- Resumen del análisis coste-efectividad en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.....	97
6.4.5- Coste por respuesta en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2	98
6.5- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO SEGÚN RIESGO IPSS: SUBGRUPO DE BAJO RIESGO/INTERMEDIO-1.....	98
6.5.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.....	98
6.5.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1	101
6.5.3- Análisis de costes en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.....	102
6.5.3.1- Costes totales en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1	102
6.5.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1 ..	106
6.5.5- Coste por respuesta en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.....	106

6.6- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO POR EDAD: SUBGRUPO DE EDAD ≥ 75 AÑOS	107
6.6.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de edad ≥ 75 años	107
6.6.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de edad ≥ 75 años	111
6.6.3- Análisis de costes en el subgrupo de edad ≥ 75 años.....	111
6.6.3.1-Costes totales en el subgrupo de edad ≥ 75 años	111
6.6.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de edad ≥ 75 años.....	115
6.6.5- Coste por respuesta en el subgrupo de de edad ≥ 75 años.....	115
6.7- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO POR EDAD: EDAD INFERIOR A 75 AÑOS	116
6.7.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de edad inferior 75 años	116
6.7.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de edad inferior a 75 años	119
6.7.3- Análisis de costes en el subgrupo de edad inferior a 75 años.....	120
6.7.3.1-Costes totales en el subgrupo de edad inferior a 75 años	120
6.7.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de edad inferior a 75 años.....	124
6.7.5- Coste por respuesta en el subgrupo de de edad inferior a 75 años.....	124
7- DISCUSIÓN	125
7.1- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD: SUPERVIVENCIA	127
7.2- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD: PORCENTAJE DE RESPUESTA.....	143
7.3- ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	144
7.3.1- Análisis del coste total	144
7.3.2- Análisis del coste derivado de azacitidina	149

7.4- RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA	151
7.4.1- Comparativa de la relación coste-efectividad con la bibliografía.....	152
7.4.2- Coste por respuesta a azacitidina	157
7.4.3- Factores que podrían contribuir a una mejora de la RCEI	157
7.5- FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	158
7.6- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	160
8- CONCLUSIONES.....	163
9- BIBLIOGRAFÍA.....	167
10- ANEXOS.....	183
ANEXO 1- Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (reunión de 27 de octubre de 2016).....	185
ANEXO 2- Calificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el estudio MTT-AZA-2016-1.	187

1- INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los síndromes mielodisplásicos mieloproliferativos comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas clonales de las células progenitoras hematopoyéticas, caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz. Como consecuencia, se producen alteraciones morfológicas y funcionales de las líneas celulares hematopoyéticas, que se traducen en citopenias (anemia, leucopenia y trombocitopenia), pese a que la médula ósea es generalmente normo o hiper celular (Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012).

El curso clínico es variable, y los pacientes presentan un riesgo incrementado de transformación a leucemia mieloide aguda.

El tratamiento con azacitidina es el recomendado en las guías españolas e internacionales para el tratamiento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo no candidatos a trasplante hematopoyético. Asimismo, las guías clínicas refrendan el uso de azacitidina en los pacientes con SMD de bajo riesgo en los que la terapia de soporte no es suficiente para el control de síntomas, o bien cuando hay pérdida de respuesta.

Pese a la amplia utilización de azacitidina, no se dispone de datos farmacoeconómicos basados en resultados de pacientes tratados en el contexto de la práctica clínica habitual, al margen de los ensayos clínicos.

Es por ello que nos planteamos como objetivo principal de esta tesis doctoral evaluar la relación coste-efectividad incremental de azacitidina en una cohorte de pacientes con SMD tratados con este fármaco durante el periodo 2006 a 2015 en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, respecto a un grupo de control con tratamiento de soporte.

2- ANTECEDENTES

2.1- DEFINICIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los síndromes mielodisplásicos mieloproliferativos comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas clonales de las células progenitoras hematopoyéticas, caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz. Como consecuencia, se producen alteraciones morfológicas y funcionales de las líneas celulares hematopoyéticas, que se traducen en citopenias (anemia, leucopenia y trombocitopenia), pese a que la médula ósea es generalmente normo o hiper celular (Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012).

El curso clínico es extremadamente variable, ya que los SMD pueden presentarse en formas indolentes, que se mantienen como enfermedad estable durante muchos años, o bien en formas que presentan un riesgo incrementado de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). La mayoría de los pacientes fallecen debido a las consecuencias de la inadecuada función medular, más que por la transformación a LMA (Estey E.H. et al., 2017), que se produce en aproximadamente un 30% de los pacientes con SMD (Gangat N. et al., 2016b). La mediana de supervivencia puede oscilar entre menos de 6 meses a más de cinco años (Greenberg P. et al., 1997).

Los SMD pueden tener una presentación *ex novo*, en aproximadamente el 80% de los casos (Catenacci D.CV.T. et al., 2005), o bien tener como causa la exposición a agentes que dañan el ADN (radiaciones ionizantes, mutágenos ambientales, fármacos citotóxicos, etc.).

Los SMD son una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada: la mediana de edad en el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos es de 75 años, con un 80% de pacientes con más de 60 años. La incidencia es de 3 - 4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes (Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012).

2.2- CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Puesto que los SMD son un grupo heterogéneo de neoplasias, se han desarrollado sistemas de clasificación a partir de diversos hallazgos diagnósticos, siendo los más utilizados el sistema propuesto por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) y la clasificación de la OMS.

La clasificación FAB (Bennett J.M. et al., 1982) agrupa los SMD en cinco subtipos, en función de los rasgos dismórficos en las células sanguíneas, del porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea, del porcentaje de sideroblastos anillados en médula ósea, de la existencia de bastones de *Auer* y del número de monocitos en sangre periférica.

A partir de estos parámetros se establecen 5 subtipos de SMD: anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS), anemia refractaria con exceso de blastos

2- ANTECEDENTES

(AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). La tabla 1 muestra los subtipos de SMD según la clasificación FAB.

Tabla 1- Clasificación de los síndromes mielodisplásicos según FAB

Subtipo FAB	Blastos en sangre periférica	Blastos en médula ósea	Monocitos en sangre periférica	Sideroblastos anillados en médula ósea
AR	< 1%	< 5%	< 1 x 10 ⁹ /L	< 15
ARS	< 1%	< 5% sin bastones de Auer	< 1 x 10 ⁹ /L	> 15
AREB	< 5%	5-20% sin bastones de Auer	< 1 x 10 ⁹ /L	indiferente
AREB-T	> 5%	21-30% sin bastones de Auer	< 1 x 10 ⁹ /L	indiferente
LMMC	< 5%	0-20 %	> 1 x 10 ⁹ /L	indiferente

FAB: grupo Franco-Américo-Británico; AR: anemia refractaria; ARS: anemia refractaria con sideroblastos; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica

Fuente: Modificado de Bennett J.M. et al., 1982, según figura en las Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica 2012

La clasificación FAB presenta una serie de limitaciones (no aporta valor pronóstico, alguno de los subtipos incluye pacientes con mucha variabilidad clínica, no tiene en cuenta la citogenética) que han llevado al desarrollo de sistemas de clasificaciones alternativos.

En 2001, la OMS propuso una clasificación de tumores hematológicos y linfoides (Vardiman J.W. et al., 2002), que combina datos morfológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares. En 2008 se publicó una primera actualización (Swerdlow S.H. et al., 2008), que se muestra en las tablas 2 y 3. Posteriormente, en 2016 se revisó y actualizó (Swerdlow S.H. et al., 2017), incorporando matices en la interpretación de los cambios morfológicos y tiene en cuenta la información de nuevos marcadores genéticos para la clasificación de los SMD.

Las tablas 2 y 3 muestran la clasificación de la OMS 2008 de los SMD y neoplasias mielodisplásicas mieloproliferativas.

Tabla 2- Clasificación de los SMD según la OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP	Blastos MO	Sideroblastos anillados MO	Displasia
CRDU	1 o 2	< 1%	< 5%	< 15%	1 línea
ARS	Anemia	0%	< 5%	> 15%	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	< 1%, sin bastones de Auer < 1×10^9 /L monocitos	< 5%, sin bastones de Auer	< 15% ó > 15%	≥ 2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	< 5%, sin bastones de Auer < 1×10^9 /L monocitos	5-9%, sin bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5%-19%, sin bastones de Auer < 1×10^9 /L monocitos	± bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
SMD con síndrome 5q-	Anemia	< 1%	< 5%, sin bastones de Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipolobulado
SMD inclasificable	Citopenia/s	< 1%	< 5%		<10% en >1 línea mieloide + alteración citogenética

AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos, tipo 1; AREB-2 anemia refractaria con exceso de blastos, tipo2; ARS: anemia refractaria sideroblástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineaje; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndromes mielodisplásicos; SMD con síndrome 5q-: síndrome mielodisplásico con delección del cromosoma 5q; SP: sangre periférica

Fuente: adaptado de Swerdlow S.H. et al, 2008 y Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica, 2012.

2- ANTECEDENTES

Tabla 3- Clasificación de las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas según la OMS (2008)

Subtipo	Sangre periférica	Médula ósea
LMMC-1	Monocitos $> 1 \times 10^9/L$ Blastos $< 5\%$	Blastos $< 10\%$; <i>BCR/ABL</i> negativo <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMC-2	Monocitos $> 1 \times 10^9/L$ Blastos 5%-19%	Blastos 10%-19%; <i>BCR/ABL</i> negativo <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMCa <i>BCR/ABL</i> negativo	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ Blastos $< 20\%$ precursores neutrófilos $\geq 10\%$ basófilos $< 2\%$; monocitos $< 10\%$	<i>BCR/ABL</i> negativo; <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMC juvenil	Monocitos $\geq 1 \times 10^9/L$ Blastos $< 20\%$	Blastos $< 20\%$; <i>BCR/ABL</i> negativo
Inclasificables	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$; o plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$; y blastos $< 20\%$	Morfologías de SMD, blastos $< 20\%$, <i>BCR/ABL</i> negativo, <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>del(5q)</i> , <i>t(3;3)(q21;q26)</i> , <i>inv(3)(q21q26)</i> negativo

OMS: Organización Mundial de la Salud; LMCa: leucemia mielode crónica atípica;

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica

BCR/ABL, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *del(5q)*, *t(3;3)(q21;q26)*, *inv(3)(q21q26)* son marcadores genéticos

Fuente: adaptado de Swerdlow S.H. et al., 2008 y Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica, 2012

2.3- ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL RIESGO

Los SMD tienen un curso clínico muy variable, pudiendo presentarse como enfermedades de curso clínico indolente a formas de evolución aguda con complicaciones de elevada mortalidad.

Con el objetivo de estratificar el riesgo de los pacientes y establecer un pronóstico de supervivencia y de progresión a leucemia mielode aguda, en 1997 se propuso el sistema *International Prognostic Scoring System* (IPSS) (Greenberg P. et al., 1997), que clasifica los pacientes en 4 categorías de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto), en función de la puntuación de una escala basada en 3 variables: el número de citopenias en sangre periférica, el porcentaje de blastos en médula ósea y el grupo de riesgo citogenético.

La tabla 4 muestra las puntuación del IPSS en función de los valores de las variables pronósticas.

Tabla 4- Puntuación del índice pronóstico internacional (International Prognostic Score System IPSS) a partir de las variables pronósticas

VARIABLES PRONÓSTICAS	0	0.5	1	1.5	2
Blastos médula ósea	< 5%	5% - 10%	-	11% - 20%	21% -30%
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0 - 1	2 - 3	-	-	-

Cariotipo bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q) como anomalías citogenéticas únicas

Cariotipo malo: complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7

Cariotipo intermedio: otras anomalías únicas o dobles

Grupo de riesgo según IPSS: bajo: 0 puntos; intermedio-1: 0,5-1 puntos; intermedio-2: 1,5-2 puntos; alto: $\geq 2,5$ puntos

Fuente: Adaptado de Greenberg P. et al., 1997 y Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica 2012

La mediana de supervivencia global que corresponde a las cuatro categorías de riesgo según el IPSS son: 5,7 años para el grupo de bajo riesgo; 3,5 años para el grupo de riesgo intermedio-1; 1,1 años para el grupo de riesgo intermedio-2 y 0,4 años para el grupo de alto riesgo (Greenberg P. et al., 1997).

En 2012, el IPSS se revisó, incorporando entre otros factores mejoras en la caracterización citogenética, con objeto de estratificar mejor a los pacientes en cinco categorías de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), pasando a conocerse como IPSS-R (Greenberg P.L. et al., 2012).

Sin embargo, tanto por parte de las agencias reguladoras como en la literatura, el IPSS sigue siendo un sistema ampliamente utilizado, y las guías clínicas siguen considerándolo de utilidad, pese a la mayor precisión del IPSS-R (Greenberg P. et al., 2018). Para fines terapéuticos se suelen agrupar los IPSS bajo e intermedio-1 como "síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo", y los IPSS intermedio-2 y de alto riesgo como "síndromes mielodisplásicos de alto riesgo" (Fenaux P. et al., 2014).

2- ANTECEDENTES

La OMS publicó en 2007 (Malcovati L. et al., 2007) un índice pronóstico, conocido como WPSS (*WHO Prognostic Scoring System*), que se basa en la categoría diagnóstica de la OMS, (comentada en el apartado 2.2), en el cariotipo y en los requerimientos transfusionales. Sin embargo, el uso de este índice no se ha generalizado, probablemente porque introduce alguna subjetividad en la cuantificación de variables, y porque no aporta mucho más que el IPSS (GESMD, 2012).

Otra herramienta de estratificación de riesgo es el índice pronóstico español (IPE) (Sanz G. et al., 1989), útil en aquellos pacientes de los que no se dispone de datos citogenéticos. Este índice clasifica los pacientes en 3 categorías de riesgo (bajo riesgo, intermedio y alto riesgo), en función del porcentaje de blastos en médula ósea, recuento de plaquetas y edad. Este índice ha ido cayendo en desuso, ya que hoy en día los datos citogenéticos están disponibles fácilmente para el clínico y aportan información relevante para establecer el pronóstico.

Se han propuesto otros índices pronósticos (índice pronóstico del MD Anderson Center, índice de Dusseldorf), aunque no han sido ampliamente adoptados en la práctica clínica habitual.

2.4- ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO

Como hemos visto, los SMD presentan gran variabilidad en cuanto a la supervivencia esperada en función del riesgo estimado, según los diferentes índices de estratificación.

Además, cabe recordar que se trata de una patología que afecta fundamentalmente a población anciana, en muchas ocasiones acompañada de otras comorbilidades, factores ambos que influirán en la elección del tratamiento.

Las Guías Clínicas, tanto la del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD, 2012) como la Guía Europea de la ESMO (Fenaux P. et al., 2014) y las del National Comprehensive Cancer Network (Greenberg P. et al., 2018), establecen que los pacientes con SMD de alto riesgo/intermedio-2 deben recibir un tratamiento destinado a modificar la historia natural de la enfermedad, para prolongar la supervivencia y reducir la progresión a leucemia mieloide aguda.

Hoy en día, el único posible tratamiento curativo para la enfermedad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Este tratamiento sólo está disponible para una minoría

de pacientes (se estima que sólo un 8% de pacientes con SMD son candidatos a trasplante (Cataldo V.D. et al., 2009), y presenta elevada morbi-mortalidad, en especial en pacientes ancianos con patologías asociadas, que son la mayor parte de los afectados por SMD. Por ello, el mejor tratamiento de soporte se consideraba la opción más adecuada. El tratamiento de soporte incluye el tratamiento de la anemia (eritropoyetina y transfusiones), de la neutropenia (factores estimulantes de granulocitos), de la trombocitopenia (transfusiones de plaquetas y empleo de análogos de la trombopoyetina), de la sobrecarga de hierro transfusional (quelantes del hierro) y también otras medidas de apoyo (por ejemplo, antibióticos para combatir infecciones) (GESMD, 2012).

Posteriormente, como alternativa al trasplante de progenitores hematopoyéticos, se han desarrollado algunos fármacos que, pese a no ser curativos, han demostrado mejorar tanto la supervivencia como los parámetros hematológicos y clínicos, lo que se traduce en mejor calidad de vida. Entre estos, han demostrado efectividad los agentes hipometilantes azacitidina y decitabina. Azacitidina es el único que tiene entre sus indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2008 el tratamiento de los pacientes con SMD intermedio 2 y de alto riesgo.

2.5 ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO

En los pacientes con SMD de bajo riesgo/intermedio-1, la progresión a leucemia mieloide aguda es menos frecuente y la supervivencia es más prolongada, por lo que el objetivo terapéutico se orienta más hacia la mejora de la calidad de vida, el control de los síntomas y el tratamiento de las citopenias, fundamentalmente de la anemia.

Además del tratamiento de soporte, en los pacientes con SMD de bajo riesgo las guías clínicas (GESMD, 2012; Fenaux P. et al., 2014; Greenberg P. et al, 2018) contemplan entre las opciones a considerar la utilización de algunos fármacos (azacitidina, decitabina, lenalidomida), que, si bien no tienen intención curativa, pueden mejorar las citopenias, y en consecuencia disminuir las complicaciones asociadas a las mismas y mejorar la calidad de vida.

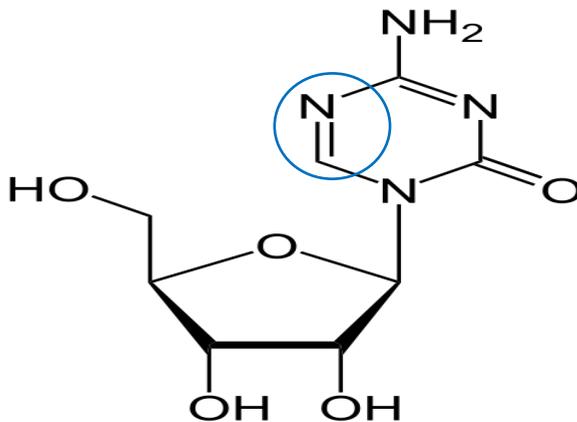
2.6- AZACITIDINA

2.6.1- Estructura química de la azacitidina

Azacitidina es un nucleósido, análogo de la pirimidina, que se sintetizó químicamente por primera vez por los investigadores del grupo de *Frantisek Sorm* en Checoslovaquia en los años 60 (Khan C. et al., 2012). La figura 1 muestra su estructura molecular, semejante a la del nucleósido citidina, de la que difiere únicamente por la presencia de un nitrógeno en posición 5.

2- ANTECEDENTES

Figura 1- Estructura química de la azacitidina



Fuente: Adaptado de De Yikrazuul - Trabajo propio, Dominio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3872879> (acceso mayo 2018)

Por su mecanismo de acción, que describiremos a continuación, azacitidina, junto con decitabina, forma parte del grupo de los conocidos como fármacos hipometilantes.

2.6.2- Mecanismo de acción

Pese a que la utilización clínica de azacitidina se remonta a más de una década, el mecanismo de acción del fármaco no se conoce en profundidad (Steensma DP, 2018). Los efectos antineoplásicos de azacitidina se producen mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea, hipometilación del ADN y mecanismos inmunomediados (EMA, 2013; Steensma D.P., 2018). No se conoce la importancia de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras acciones de azacitidina en el beneficio clínico.

Azacitidina se incorpora al interior de las células mediante el mismo transportador que los nucleósidos uridina y citidina. En el interior celular se transforma a azacitidina trifosfato, que es la forma activa (Glover AB et al., 1987).

Su estructura química de ribonucleósido le permite incorporarse al ARN celular, y en menor medida al ADN, lo que se traduce en una interferencia en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Pese a que el porcentaje en que se incorpora al ADN es cuantitativamente menor, el efecto inhibitorio sobre la síntesis de ADN es mucho mayor que sobre la síntesis de ARN (Kahn C. et al., 2012)

Una vez que azacitidina se incorpora a la molécula de ADN, inhibe de forma no competitiva el enzima ADN-metiltransferasa, responsable de la metilación del ADN. Como consecuencia, se bloquea la metilación de las moléculas de ADN de las células en división, pero en cambio no tiene actividad sobre las células que no están en fase proliferativa (Glover A.B. et al., 1987; Khan . et al., 2012).

Puesto que la acción hipometilante de azacitidina tiene lugar en las células en división, se necesita una presencia relativamente constante del fármaco para que se mantenga su actividad, lo que explica que sea necesario que el tratamiento se mantenga de forma continuada mientras dure la respuesta (Gangat N. et al., 2016b).

2.6.3- Indicaciones aprobadas

En Europa, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la utilización de azacitidina a finales del año 2008. Actualmente está aprobada para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

-Síndromes mielodisplásicos intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema de puntuación pronóstica IPSS.

- Leucemia mielomonocítica crónica con un 10 - 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.

- Leucemia mieloide aguda con un 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

- Leucemia mieloide aguda con > 30% de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

En España azacitidina se comercializó en mayo de 2009. Antes de esa fecha, desde 2006, estaba disponible el acceso como medicamento en situación especial.

La aprobación de uso de azacitidina por la *Food and Drug Administration* (FDA) se produjo antes que en Europa, en 2004. Actualmente está aprobada en los Estados Unidos (FDA, 2008) para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos del sistema de clasificación FAB: anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos (si se acompaña de neutropenia o anemia que requiera transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica.

2- ANTECEDENTES

2.6.4 Esquemas y vías de administración

La dosis recomendada en la ficha técnica es de 75 mg/m²/día durante 7 días (esquema 7-0-0) cada 4 semanas, con ajustes de dosis en caso de que se produzca toxicidad hematológica. Este esquema presenta la complicación logística de requerir administración en fin de semana, por lo que se han evaluado otros esquemas de dosificación que permiten soslayar esta dificultad (Shapiro R.M. et al., 2018). En los pacientes de alto riesgo, actualmente se administra azacitidina a dosis de 75 mg/m²/día durante 5 días, con una pausa de fin de semana, y otros 2 días de administración, lo que se conoce como esquema 5-2-2.

En los pacientes de bajo riesgo, se administra azacitidina a dosis de 75mg/m² durante 5 días (esquema 5-0-0), basandose en el estudio de Lyons de 2009 (Lyons R.M. et al., 2009). Esta pauta de dosificación suele reservarse para SMD de bajo riesgo/intermedio-1, en los que el objetivo del tratamiento es fundamentalmente mejorar la calidad de vida, puesto que su efectividad puede ser menor que el régimen estándar aprobado en ficha técnica, o el esquema alternativo 5-2-2 (García-Delgado R. et al., 2014; Shapiro R.M. et al., 2018, Shallis R.M. et al., 2018).

La vía de administración habitual es la subcutánea, que es la única recogida en la ficha técnica de la EMA. La información para prescripción de la FDA contempla también la administración intravenosa, que se utiliza únicamente en pacientes en los que la vía subcutánea no es apropiada.

2.6.5- Efectos adversos

Azacitidina es un medicamento bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (EMA, 2013) son las hematológicas (71%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 – 4), y las reacciones gastrointestinales (61%), incluyendo náuseas y vómitos (generalmente de grado 1 - 2). Las reacciones en el punto de inyección de grado 1 ó 2 alcanzan el 77%.

La mayoría de los eventos adversos hematológicos se producen en los 2 primeros ciclos, disminuyendo posteriormente su frecuencia.

2.7- PROGRAMA DE ENSAYOS CLÍNICOS CON AZACITIDINA EN SMD

El primer ensayo clínico con azacitidina fue el CALGB9221 (Silverman L.R. et al., 2002), del *Cancer and Leukemia Group B*, que condujo a la aprobación del fármaco por la FDA en 2004. Este ensayo, aleatorizado, en fase III, incluyó 191 pacientes con SMD, de los que un 54% eran de bajo riesgo. En el brazo de tratamiento se administró azacitidina a dosis de 75 mg/m²/día durante 7 días, en ciclos que se repetían cada 28 días. El brazo de control llevó únicamente tratamiento de soporte.

Los resultados mostraron la eficacia de azacitidina en la variable combinada de tiempo hasta transformación a LMA o *exitus* (21 meses en los tratados con azacitidina frente 13 meses para el tratamiento de soporte, $p=0,007$) y mejoras significativas en calidad de vida (fatiga, disnea, etc). Sin embargo, la supervivencia global no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (20 meses frente a 14, $p=0,10$). El diseño del estudio, que permitía que los pacientes del grupo control pasaran a azacitidina a los 4 meses si su estado empeoraba, pudo afectar a la falta de significación estadística. El análisis a los 6 meses, que minimiza este factor de confusión, sí mostró diferencias significativas (18 frente a 11 meses, $p=0,03$).

En Europa, la aprobación de azacitidina por la EMA para los pacientes con SMD de riesgo intermedio 2 y alto, no candidatos a trasplante, se apoyó fundamentalmente en los resultados del estudio de *Fenaux* en 2009 (Fenaux P. et al., 2009). En este ensayo, aleatorizado, en fase III, se comparó azacitidina ($n=179$) con un grupo control ($n=179$) que recibió el tratamiento convencional (tratamiento de soporte [$n=105$], citarabina a dosis bajas [$n=49$] o quimioterapia estándar [$n=25$]).

En la variable principal estudiada, azacitidina demostró una mejor supervivencia global frente a los que recibieron pautas de tratamiento convencional (mediana de supervivencia de 24,5 frente a 15,0 meses, *hazard ratio* = 0,58; $p<0,0011$). La supervivencia a los 24 meses fue del 51% en grupo tratado con azacitidina frente al 26% en el grupo control.

Las variables secundarias (tiempo hasta transformación en LMA, duración de la respuesta hematológica, independencia de transfusiones) también fueron significativamente mejores en el grupo tratado con azacitidina.

Los efectos adversos de grado 3-4 más frecuentes observados en los pacientes tratados con azacitidina fueron neutropenia (91%), trombocitopenia (85%) y anemia (57%).

Se han desarrollado otros ensayos con azacitidina en el tratamiento de SMD, estudiando esquemas de dosificación alternativos (Lyons RM et al., 2009; Fili C. et al., 2013; Prebet T. et al., 2014; Jabbour E. et al., 2017), administración intravenosa (Martin MG et al., 2009), formas de administración por vía oral (García-Manero G. et al., 2016), o bien combinaciones de azacitidina con otros fármacos con mecanismos de acción diferentes (DiNardo C.D. et al., 2015; García-Manero G. et al., 2017; Kenealy M. et al., 2017). Por el momento no se han comunicado resultados que hayan conducido a aprobaciones de utilización reflejadas en la ficha técnica.

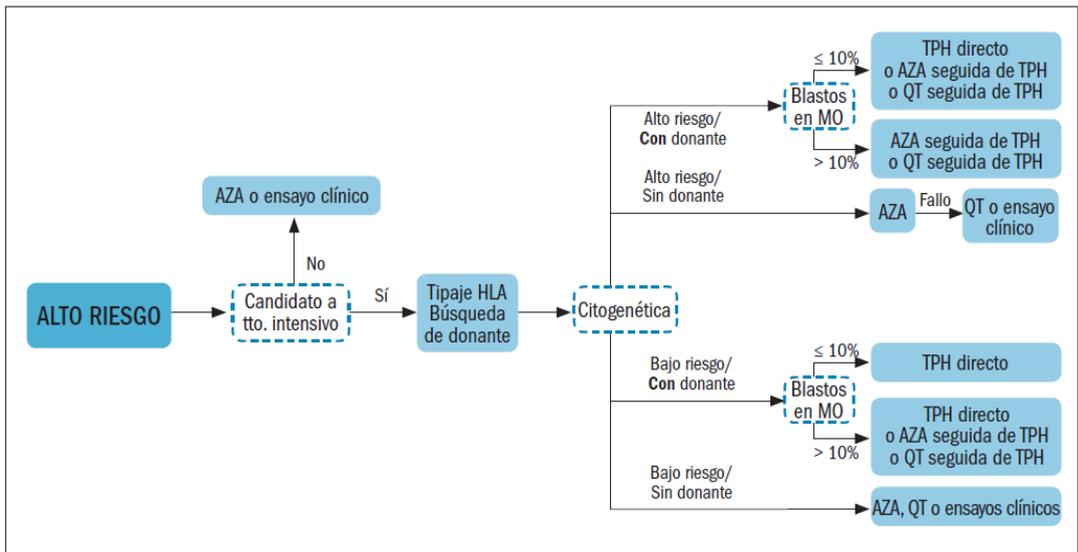
2.8- AZACITIDINA EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO

Los resultados del ensayo de Fenaux P. et al., 2009 condujeron a la aprobación de azacitidina en la indicación del tratamiento de SMD de riesgo intermedio 2 y alto, y su incorporación a las guías clínicas.

2- ANTECEDENTES

Las Guías Españolas de tratamiento del SMD (GESMD, 2012), en su algoritmo de tratamiento de pacientes con SMD de alto riesgo, sitúan a azacitidina como el tratamiento de elección en pacientes no candidatos a tratamiento intensivo. También contemplan la utilización de azacitidina como tratamiento previo al trasplante de precursores hematopoyéticos, como muestra la figura 2.

Figura 2- Algoritmo de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo



AZA: azacitidina; HLA: antígeno leucocitario humano; MO: médula ósea; QT: quimioterapia de tipo LMA; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores

Fuente: Adaptado de Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica 2012

La Guía de la ESMO (Fenaux P. et al., 2014) también contempla la azacitidina como tratamiento hipometilante de elección en los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 no candidatos a trasplante.

Las guías clínicas del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (Greenberg P. et al., 2018) sitúan a azacitidina como la opción de tratamiento preferida en los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 no candidatos a trasplante, y la consideran una opción preferente frente a decitabina o la inclusión en ensayos clínicos.

La guía de la ESMO y la del NCCN contemplan también la utilización de azacitidina en los pacientes de alto riesgo como tratamiento previo al trasplante de precursores hematopoyéticos, o bien como una posible opción de tratamiento tras una recaída post-trasplante o falta de respuesta al mismo.

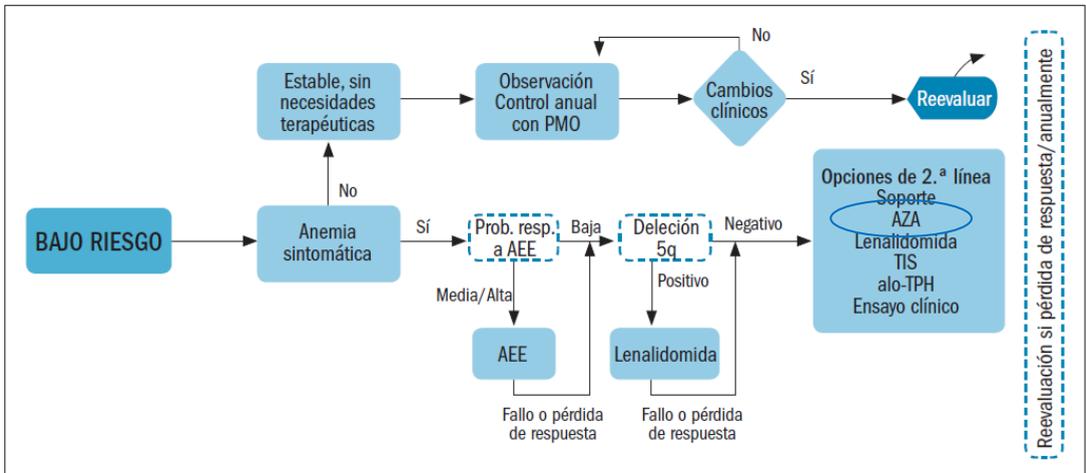
2.9- AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO

Azacitidina no tiene como indicación aprobada en Europa el tratamiento en SMD de bajo riesgo, aunque su utilización en la práctica clínica habitual está refrendada por las guías clínicas nacionales e internacionales. Su uso se justifica tanto por su actividad citotóxica sobre las células hematopoyéticas anormales, que no debería ser distinta en el SMD de bajo riesgo, así como por los resultados obtenidos en algunos estudios (Silverman L.R. et al., 2002),, que muestran que las respuestas en los pacientes de bajo riesgo son al menos iguales a las de los pacientes de alto riesgo (GESDM, 2012).

Las Guías Españolas de tratamiento del SMD (GESMD, 2012), en su algoritmo de tratamiento de SMD de bajo riesgo, sitúan azacitidina entre las opciones como tratamiento de segunda línea en pacientes con anemia sintomática con fallo de respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis, es decir, cuando la terapia de soporte no es suficiente para el control de síntomas, o bien cuando hay pérdida de respuesta. La figura 3 muestra el algoritmo de tratamiento para los pacientes de bajo riesgo.

2- ANTECEDENTES

Figura 3- Algoritmo de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo



AEE: agentes estimulantes de eritropoyesis; alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; AZA: azacitidina; PMO: punción de médula ósea; Prob. resp.: probabilidad de respuesta; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Fuente: Adaptado de *Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica 2012*

La Guía de la ESMO (Fenaux P. et al., 2014) también contempla azacitidina entre las opciones de tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo con trombocitopenia o neutropenia sintomáticas, y como tratamiento de segunda línea en pacientes con anemia con fallo de respuesta a agentes estimulantes de eritropoyesis.

Las guías clínicas del *National Comprehensive Cancer Network* (Greenberg P. et al., 2018) sitúan a azacitidina como una opción de tratamiento en pacientes de bajo riesgo que presenten trombocitopenia clínicamente relevante, neutropenia, incremento en la cifra de blastos en médula ósea o anemia.

2.10- EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE AZACITIDINA

La evaluación económica de las intervenciones sanitarias persigue integrar la valoración de aspectos económicos junto con las variables de eficacia y seguridad que habitualmente se emplean para la valoración clínica de fármacos.

Entre los distintos tipos de estudios farmacoeconómicos que se pueden plantear, los estudios de coste-efectividad son los más utilizados en la evaluación económica de intervenciones sanitarias.

2.10.1- La relación coste-efectividad

La relación coste-efectividad incremental es un indicador numérico que compara los costes y efectos de una intervención en salud respecto a los costes y efectos de otra (Prieto L. et al., 2004).

El cálculo de la relación coste-efectividad incremental entre dos alternativas A y B se traduce matemáticamente en la siguiente ecuación:

$$\text{Coste efectividad incremental} = \frac{\text{Coste A} - \text{Coste B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

Los costes que se incluyen pueden variar según cuál sea el planteamiento del estudio (costes desde el punto de vista del pagador, o costes desde el punto de vista de la sociedad, por ejemplo).

La medida de la efectividad se expresa en unidades que se utilicen habitualmente en la práctica clínica, y dependerán del enfoque que resulte de interés para la intervención estudiada (años de vida ganados, muertes evitadas, años con visión ganados, nacimientos prematuros evitados, etc.).

El resultado del coste-efectividad incremental nos informa del coste adicional de obtener una unidad de efectividad adicional (coste por año de vida ganado, por ejemplo).

Aunque los resultados del cálculo de la relación coste-efectividad pueden expresarse en distintas unidades en función de la medida de efectividad elegida, una de las más utilizadas para evaluar una tecnología sanitaria es el coste por año de vida ajustado en calidad (coste/AVAC).

2.10.2- Análisis de la incertidumbre asociada al cálculo de la relación coste-efectividad incremental

El cálculo de la relación coste-efectividad incremental lleva aparejado un grado de incertidumbre asociado a las estimaciones de costes y efectividades obtenidas a partir de los datos obtenidos en la población estudiada.

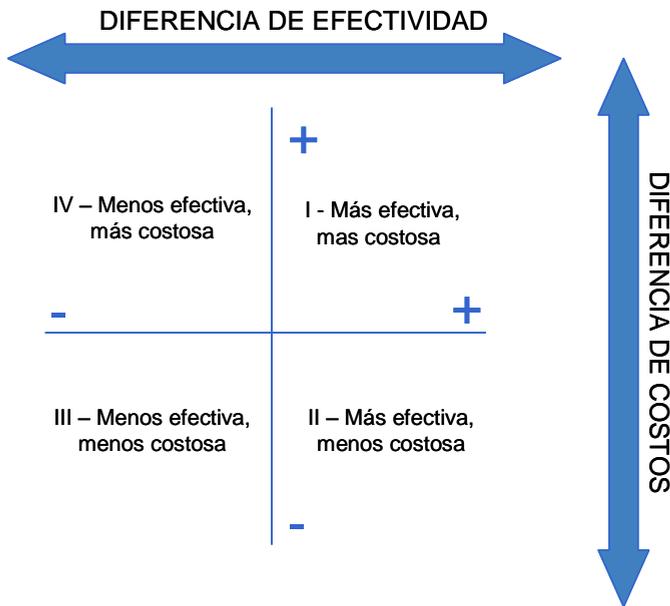
Como la relación coste-efectividad es matemáticamente una razón, es complejo calcular los intervalos de confianza para estimar la incertidumbre. Por ello se utilizan métodos estadísticos, que pueden ser de tipo paramétrico (elipses de confianza, método de Fieller, entre otros), o bien métodos no paramétricos como el remuestreo repetitivo (*bootstrap*) (Rubio-Terrés C. et al., 2004).

El método de muestreo repetitivo se basa en estudiar el comportamiento empírico de un elevado número de submuestras (habitualmente 1.000) que producen diferentes valores estimados de la razón coste-efectividad incremental. Este método presenta las ventajas de no presuponer que la distribución de la relación coste-efectividad incremental sigue la distribución normal, y es adecuado incluso cuando el tamaño de la muestra no es muy grande.

En el capítulo de metodología se describe el procedimiento del remuestro con repetición utilizado en este estudio.

2.10.3- El plano coste-efectividad

El plano coste-efectividad es una representación gráfica de la distribución de los valores de coste y efectividad incrementales, que nos ayuda a visualizar la dispersión de los mismos. Se trata de un plano de coordenadas cartesianas, en el que en el eje horizontal se sitúan los valores de la efectividad incremental (diferencia de efectividades entre la intervención que se evalúa y la intervención que se toma como referencia), y en el eje vertical los valores del coste incremental (diferencia de costes entre las dos alternativas comparadas). El plano queda dividido en cuatro cuadrantes, I, II, III y IV, según se representa en la figura 4 (Black W.C., 1990; Prieto L. et al., 2004).

Figura 4- Plano coste-efectividad

Fuente: Aponte-González J, et al., 2011

Cuando los valores de coste y efectividad quedan representados en los cuadrantes II y IV, las decisiones son obvias. El cuadrante II incluye los valores correspondientes a intervenciones más efectivas y menos costosas, por lo que la intervención evaluada es claramente la mejor alternativa respecto al tratamiento estándar. Por el contrario, en el cuadrante IV se incluyen los valores correspondientes a intervenciones menos efectivas y más costosas, por lo que la nueva intervención evaluada debe rechazarse.

En los cuadrantes I y III las conclusiones no son evidentes por sí mismas. En el cuadrante I se incluyen los valores correspondientes a intervenciones más efectivas, pero que suponen un incremento de coste respecto al tratamiento estándar. El cuadrante IV corresponde a intervenciones menos efectivas, aunque menos costosas. La decisión de considerar la intervención evaluada como coste-efectiva dependerá del valor límite de coste por unidad de efectividad que se considere aceptable.

2- ANTECEDENTES

2.10.4- El umbral de coste-efectividad

El umbral coste-efectividad es la cantidad máxima de dinero que un sistema sanitario estaría dispuesto a pagar por ganar una unidad de salud, habitualmente un año de vida ajustado por calidad.

La cuantificación de ese umbral es objeto de discusión (Bertram M.Y. et al., 2016; Woods B. et al., 2016), puesto que su cálculo implica una metodología de cuantificación compleja de variables macroeconómicas, demográficas y de preferencias de la sociedad, entre otras, que divergen entre países.

Las propuestas del umbral de coste efectividad para tecnologías sanitarias en España se muestran en la tabla 5.

Tabla 5- Resultados publicados del valor umbral de coste-efectividad para las tecnologías sanitarias en España

Publicación	coste por AVG/ AVAC en € 2014
Pinto-Prades J.L. 2005	aprox. 10.000 - 42.500 €
Pinto-Prades J.L. 2009	aprox. 4.500 - 125.000 €
Donaldson C. 2011	aprox. 20.500 - 41.000 €
Martín-Fernández 2014	aprox. 13.000 - 31.000 €
Donaldson C. 2010	aprox. 96.000 - 186.000 €
Abellán-Perpiñán 2011	aprox. 54.000 €
Puig-Junoy 2004	aprox. 11.000 - 15.000 €
Sacristán J.A. 2002*	aprox. 30.000 €
De Cock E. 2007*	aprox. 30.000 - 45.000 €

* no actualizados a € de 2014, por tratarse de una revisión

AVG: año de vida ganado; AVAC: año de vida ganado ajustado por calidad de vida

Fuente: Adaptado de García-Lorenzo B. et al., Vallejo-Torres L. et al., 2015.

Como vemos, hay una dispersión importante en los valores propuestos como límite aceptable para considerar una tecnología sanitaria como coste-efectiva en España. El límite más comúnmente aceptado es el de 30.000 € por año de vida ganado (AVG) propuesto inicialmente por Sacristán J.A. et al. en 2002, o de 30.000 € por AVAC (De Cock E., 2007). La estimación más reciente,

publicada por Vallejo-Torres L. et al. en 2017, cifra el límite de coste-efectividad en un valor entre 21.000 y 25.000€/AVAC.

2.11- EL REGISTRO ESPAÑOL DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

El Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos es un proyecto del Grupo cooperativo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. En dicho registro se incorporan, de forma anonimizada, datos demográficos, hematológicos, clínicos y de tratamiento y evolución de los pacientes con SMD diagnosticados y tratados en los centros sanitarios españoles.

El registro inició su andadura hace más de una década, con el objetivo de mejorar el conocimiento de los pacientes con esta patología, agrupando datos de hospitales de toda España, con el objeto de disponer de datos derivados de series amplias de pacientes, lo que da robustez a las conclusiones que se extraen.

3- HIPÓTESIS

El tratamiento con azacitidina es el recomendado actualmente para los pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo no sometidos a trasplante hematopoyético; asimismo, el tratamiento con azacitidina forma parte de las opciones de terapéuticas utilizadas en SMD de bajo riesgo en la práctica clínica habitual.

Pese a la amplia utilización de azacitidina, no se dispone de datos farmacoeconómicos basados en resultados de pacientes tratados en el contexto de la práctica habitual, fuera del ámbito de los ensayos clínicos.

Como consecuencia, la hipótesis que se plantea es la siguiente: la evaluación económica desde la perspectiva del financiador (sistema público de salud) del tratamiento de pacientes con SMD, comparando una cohorte de pacientes tratados con azacitidina en el contexto de la práctica clínica habitual en el HCUV en el periodo 2006 -2015 frente a una cohorte control que recibió el mejor tratamiento de soporte, permitirá evaluar la relación coste-efectividad de azacitidina.

4- OBJETIVOS

4.1- OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la relación coste-efectividad incremental de azacitidina en una cohorte de pacientes con SMD que recibieron tratamiento con este fármaco durante el periodo 2006 a 2015 en el Hospital Clínico Universitario de Valencia respecto a una cohorte control que recibió el mejor tratamiento de soporte disponible.

4.2- OBJETIVOS SECUNDARIOS

1- Describir las características demográficas, clínico-biológicas y terapéuticas de los pacientes con SMD diagnosticados y tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia durante el periodo estudiado.

2- Seleccionar los pacientes incluidos en cada cohorte de evaluación y analizar la homogeneidad de estos grupos en términos demográficos y clínico-biológicos.

3- Calcular los costes directos asociados al tratamiento de los SMD en cada grupo de evaluación.

4- Evaluar la efectividad de azacitidina, tanto en términos de supervivencia respecto al tratamiento de soporte utilizado en el grupo control, como en términos de porcentaje de respuestas hematológicas y/o medulares alcanzadas tras el tratamiento con azacitidina, en cada cohorte de evaluación.

5- Evaluar, en el grupo de pacientes tratados con azacitidina, la eficiencia del tratamiento en base al coste marginal por año de vida ganado.

5- METODOLOGÍA

5.1- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo de la evolución clínica y los costes sanitarios en dos cohortes de pacientes con SMD tratados en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

El grupo de estudio está formado por una cohorte de pacientes tratados con azacitidina, con diagnóstico de SMD y SMD mieloproliferativo que recibieron al menos un ciclo completo de azacitidina desde el momento en que estuvo disponible el medicamento (año 2006) hasta el 31 de diciembre de 2015. Esta cohorte incluye pacientes diagnosticados desde el año 1997 a 2015. El grupo control está formado por una cohorte de pacientes con SMD no tratados con azacitidina, diagnosticados desde 1998 hasta el 31 de diciembre de 2015, con características demográficas, hematológicas y clínicas homogéneas con el grupo de estudio.

El seguimiento de los pacientes de ambos grupos se prolongó hasta junio de 2016, con el objeto de disponer de al menos 6 meses de seguimiento.

Ambos grupos se subdividieron en función de su categoría de riesgo según el *International Prognostic Scoring System* (IPSS). La categoría de SMD de bajo riesgo corresponde a los pacientes con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1; y, la categoría de SMD de alto riesgo, a los pacientes con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto, criterio habitualmente utilizado para fines terapéuticos (Fenaux P. et al., 2014).

5.2- ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se sometió a estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que emitió informe favorable en la reunión de 27 de octubre de 2016 (anexo 1).

Por tratarse de un estudio observacional basado en datos retrospectivos de casos tratados según la práctica clínica habitual de los investigadores, se obtuvo del CEIC la exención de la obtención del consentimiento informado de los pacientes. Para la realización de este estudio no se administró ningún medicamento, no se extrajeron muestras de sangre o de médula ósea y no se realizaron pruebas de laboratorio que no formaran parte del tratamiento, seguimiento y controles habituales en estos pacientes.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios asignó el código MTT-AZA-2016-1 al estudio objeto de esta tesis, y lo clasificó como *Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo* (anexo 2).

5- METODOLOGÍA

Se ha guardado en todo momento la debida confidencialidad de los datos, manteniendo el anonimato de los pacientes, de acuerdo con la legislación vigente.

5.3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de los pacientes incluidos en el estudio fueron:

- a- Edad igual o superior a 18 años
- b- Diagnóstico de SMD o síndrome mielodisplásico mieloproliferativo

Los criterios de exclusión fueron:

- a- Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
- b- Participación en algún ensayo clínico

5.4- VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS

La identificación de los pacientes, las variables demográficas, hematológicas y clínicas y los parámetros de eficacia clínica se obtuvieron a partir de los datos incorporados al registro del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), de los programas informáticos de uso habitual en la práctica asistencial y de la revisión de las historias clínicas en soporte físico (en lo sucesivo, historias clínicas).

A partir de los datos del registro del GESMD se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, y se recogieron los datos correspondientes a las características basales, el tratamiento farmacológico, el soporte transfusional y los recursos hospitalarios utilizados.

5.4.1 – Características basales de los pacientes

Se recogieron para cada paciente en la fecha de diagnóstico las características demográficas, clínicas y hematológicas que figuran en la tabla 6, donde se muestra también el origen de los datos.

Tabla 6- Variables obtenidas de los sistemas de información corporativos que conforman las características basales de los pacientes

Variables	Origen de los datos
Demográficas	edad (años) sexo
	Registro español de SMD
	Orion Clinic/MIZAR* Abucasis* Historias clínicas***
	Orion Clinic/MIZAR* Abucasis* Historias clínicas***
Clínicas	Registro español de SMD
	Orion Clinic/MIZAR* Abucasis*
	Registro español de SMD Orion Clinic/MIZAR* Historias clínicas***
	Registros Banco de Sangre Orion Clinic/MIZAR* Historias clínicas***
Hematológicas	Hemoglobina (g/dl) Plaquetas ($10^9/L$) Neutrófilos absolutos ($10^9/L$) Blastos en sangre periférica (%) Blastos en médula ósea (%)
	Orion Clinic/MIZAR* GestLab** Historias clínicas***

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Scoring System*)
OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndrome mielodisplásico
*Orion Clinic/MIZAR y Abucasis son aplicaciones informáticas de historia clínica electrónica del HCUV
**Gestlab: aplicación informática del sistema de información de laboratorios corporativo del HCUV
***Historias clínicas en soporte físico
**** (Abellán G. et al., 2007), ***** (Greenberg P. et al., 1997), (Swerdlow SH. Et al., 2008; Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012)

Se verificó la ausencia de registros de pacientes duplicados y se completaron todas las variables a estudio incluyendo la información de las historias clínicas cuando fue necesario. El cálculo del IPSS reflejado en el registro de SMD se verificó por un hematólogo independiente.

5- METODOLOGÍA

5.4.2 – Tratamiento farmacológico

La tabla 7 muestra los datos referentes al tratamiento farmacológico que se recogieron para cada paciente, y el origen de los mismos.

Tabla 7- Extracción de datos del tratamiento farmacológico

	Tratamiento farmacológico	Origen de los datos
Azacitidina	Nº dosis administradas	ClinMul* Historias clínicas****
	Dosis en mg	
	Nº ciclos	
	Nº viales	
	Administraciones en hospital de día	ClinMul* Orion Clinic/MIZAR** Historias clínicas****
	Administraciones en hospitalización a domicilio	
	Administraciones durante ingreso	
	Retrasos/reducciones/suspensión de dosis por toxicidad	
	Fechas de inicio y fin de tratamiento	ClinMul* Orion Clinic/MIZAR** Historias clínicas****
	Eritropoyetina	Nº unidades por especialidad farmacéutica
Fechas de inicio y fin de tratamiento		Historias Clínicas****
Factores estimulantes de colonias	Nº unidades por especialidad farmacéutica	Farmasyst y Abucasis*** Orion Clinic/MIZAR**
	Fechas de inicio y fin de tratamiento	Historias Clínicas****
Quelantes orales de hierro	Nº unidades por especialidad farmacéutica	Farmasyst y Abucasis*** Orion Clinic/MIZAR**
	Fechas de inicio y fin de tratamiento	Historias Clínicas****
Análogos de trombopoyetina	Nº unidades por especialidad farmacéutica	ClinMul* Orion Clinic/MIZAR**
	Administraciones en hospital de día	Farmasyst y Abucasis*** Historias clínicas****
	Fechas de inicio y fin de tratamiento	Historias clínicas****
Lenalidomida	Nº unidades por especialidad farmacéutica	Farmasyst y Abucasis*** Orion Clinic/MIZAR**
	Fechas de inicio y fin de tratamiento	Historias Clínicas****
Otra medicación de soporte	Nº unidades por especialidad farmacéutica	Farmasyst y Abucasis*** Orion Clinic/MIZAR**
	Fechas de inicio y fin de tratamiento	Historias Clínicas****

*ClinMul: aplicación informática de gestión de tratamientos onco-hematológicos

**Orion Clinic/MIZAR: aplicaciones informáticas de historia clínica electrónica

***Farmasyst y Abucasis: aplicaciones informáticas para prescripción y dispensación del tratamiento farmacológico a pacientes no ingresados

****Historias clínicas en soporte físico

Puesto que algunas de las aplicaciones informáticas se han ido desplegando a lo largo de los años estudiados desde la fecha del primer paciente diagnosticado (1998), se revisaron las historias clínicas para incluir los datos previos a la implementación de dichas aplicaciones. Así, el programa ClinMul de desplegó en septiembre de 2007, y azacitidina se empezó a utilizar en marzo de 2006 como medicamento en situación especial, por lo que se han verificado en las historias clínicas las administraciones de azacitidina previas a octubre de 2007.

También se han completado con los datos de las historias clínicas las dosis y periodo de tratamiento con el quelante oral del hierro deferasirox (*Exjade*®). Este medicamento empezó a utilizarse como medicamento extranjero, posteriormente se aprobó en España en mayo de 2007, y a partir de 17/11/2009 pasó a ser un fármaco de dispensación hospitalaria. Para disponer de datos completos de utilización de deferasirox, en los pacientes con seguimiento por SMD anterior a noviembre de 2009 la posible utilización de este medicamento se ha comprobado a partir de las historias clínicas.

Aunque se ha recogido la utilización de otros citostáticos, no se ha contabilizado el coste de los mismos. En los pocos pacientes en que se ha utilizado la quimioterapia, ésta ha sido de bajo precio (idarubicina, citarabina y fludarabina), por lo que los costes directos de los citostáticos no se han considerado relevantes. Además, en todos los casos se administraron con el paciente ingresado, por lo que el coste por estancia incluyó el tratamiento farmacológico administrado.

El coste de los antibióticos para tratar las infecciones, que forma parte del tratamiento de soporte, no se ha considerado un coste relevante en pacientes no hospitalizados, ya que en ese ámbito se utilizan habitualmente antibióticos, antifúngicos y antivíricos orales de bajo coste. Cuando se utilizan antibióticos y antifúngicos de coste elevado en pacientes no ingresados, estos medicamentos se dispensan a través del servicio de farmacia del hospital y los datos se han recogido a través de las aplicaciones informáticas de prescripción y dispensación a pacientes no ingresados. En los pacientes hospitalizados el coste por estancia incluye el tratamiento farmacológico administrado.

5.4.3- Soporte transfusional

La tabla 8 muestra los datos referentes al soporte transfusional que se recogieron para cada paciente, y el origen de los mismos.

Tabla 8- Extracción de datos del soporte transfusional

Transfusiones de hemoderivados		Origen de los datos
	Nº unidades administradas	Registros del banco de sangre
	Administraciones en hospital de día	
Concentrados de hemáties y de plaquetas	Administraciones en hospitalización a domicilio	Orion Clinic/MIZAR*
	Administraciones en urgencias	Historias clínicas**
	Administraciones durante ingreso	
	Fechas de transfusiones	Registros del banco de sangre

*Orion Clinic/MIZAR: aplicaciones informáticas de historia clínica electrónica
 **Historias clínicas en soporte físico

5.4.4- Recursos hospitalarios

La tabla 9 muestra los datos referentes a la utilización de recursos hospitalarios que se recogieron para cada paciente, y el origen de los mismos.

Tabla 9- Extracción de datos de los recursos hospitalarios utilizados

Recursos hospitalarios utilizados		Origen de los datos
Consultas de hematología	Nº visitas	
	Tipo de consulta (primera o sucesiva)	
	Fechas de visita	
Atención en urgencias	Nº visitas	
	Fechas visita	
Estancias por hospitalización	Nº ingresos	
	Nº estancias	Orion Clinic/MIZAR*
	Tipo de estancia (médica o cuidados Intensivos/reanimación)	Historias clínicas**
	Fechas de inicio y fin	
Atención en hospital de día	Nº visitas	
	Fechas de visita	
Atención en hospitalización a domicilio	Nº visitas	
	Fechas de visita	

*Orion Clinic/MIZAR: aplicaciones informáticas de historia clínica electrónica
 **Historias clínicas en soporte físico

Se contabilizaron todas las hospitalizaciones a cargo del servicio de Hematología o de otros servicios cuya causa haya estado directamente relacionada con el SMD o sus complicaciones, incluyendo las patologías con componente infeccioso o hemorrágico. El mismo criterio se ha empleado para contabilizar la atención en urgencias.

5.5- VARIABLES TEMPORALES

5.5.1- Fecha de diagnóstico

Las fechas de diagnóstico se obtuvieron del registro de SMD, y se verificaron con los informes de las historias clínicas.

5.5.2- Fecha de *exitus* o de fin de seguimiento

A los efectos de cuantificación de supervivencia, se ha tomado como fecha final bien la fecha de *exitus* por cualquier causa en los pacientes fallecidos o la fecha fin de estudio o de pérdida de seguimiento en los pacientes que se han analizado como eventos censurados.

Las fechas de *exitus* se obtuvieron del registro de SMD y se verificaron con las que constan en la historia clínica electrónica Abucasis y los informes de las historias clínicas.

5.6- COSTES

5.6.1- Valoración económica del tratamiento farmacológico

Los medicamentos se han valorado según su precio de venta final (PVF) en febrero de 2017, dato obtenido a través del programa informático Orion Logis de la *Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública*. El PVF corresponde al precio de adquisición por el servicio de Farmacia del HCUV, que incluye el precio notificado menos los descuentos y el impuesto de valor añadido. Los precios unitarios en € se muestran en la tabla 10.

Tabla 10- Coste unitario del tratamiento farmacológico

Tratamiento farmacológico	principio activo	especialidad farmacéutica	coste unitario (PVF)
Azacitidina	Azacitidina	Vidaza 100mg vial	299,39 €
Factores estimulantes de eritropoyesis	Darbepoetina	Aranesp 150 mcg jeringa	84,24 €
		Aranesp 300 mcg jeringa	168,48 €
	Eritropoyetina	Retacrit 30.000 UI jeringa	37,44 €
		Retacrit 40.000 UI jeringa	49,92 €
		Neorecormon 5.000 UI jeringa	8,11 €
		Eporex 10.000 UI jeringa	12,38 €
Factores estimulantes de colonias	Filgrastim	Zarzio 30 MU jeringa	5,40 €
		Zarzio 48 MU jeringa	7,10 €
	Lenograstim	Granocyte 13,4 MU vial	20,49 €
Quelantes orales de hierro	Deferasirox	Exjade 125 mg comprimido	5,30 €
		Exjade 500 mg comprimido	21,21 €
Análogos de trombopoyetina	Romiplostim	Nplate 250 mcg vial	541,38 €
		Nplate 500 mcg vial	1.082,76 €
	Eltrombopag	Revolade 25 mg comprimido	27,64 €
		Revolade 50 mg comprimido	52,27 €
Lenalidomida	Lenalidomida	Revlimid 5 mg cápsula	183,35 €
		Revlimid 10 mg cápsula	192,24 €
		Revlimid 15 mg cápsula	209,04 €
		Revlimid 20 mg cápsula	219,50 €
		Revlimid 25 mg cápsula	229,95 €
Otra medicación de soporte	Posaconazol	Noxafil 100 mg comprimido	28,86 €
		Noxafil 40 mg/ml suspensión, 105 ml	605,18 €
	Voriconazol	Vfend 200 mg comprimido	3,90 €
		Vfend 40 mg/ml suspensión, 75 ml	508,68 €
	Peginterferon	Pegasys 135 mcg jeringa	99,55 €

PVF: precio de adquisición de los medicamentos por el servicio de Farmacia (Incluye descuentos e impuesto de valor añadido). Datos obtenidos de Orion Logis en febrero de 2017

Para la cuantificación del tratamiento farmacológico se ha multiplicado el número de dosis administradas de cada especialidad farmacéutica por su coste unitario. Únicamente se han valorado los costes directos de los fármacos. No se han contabilizado los costes de administración de los

fármacos parenterales, que quedan contabilizados dentro de los costes de hospitalización, urgencias, hospital de día u hospitalización a domicilio, que se cuantifican en el apartado de recursos hospitalarios.

5.6.2- Valoración económica del soporte transfusional

El soporte transfusional se ha valorado con los datos que figuran en la ley de tasas de la Comunidad Valenciana, ejercicio de 2016 (Conselleria de Sanitat, 2016). Los costes se muestran en la tabla 11.

Tabla 11- Coste unitario del soporte transfusional

Tipo de hemoderivado	coste unitario
Concentrado de hematíes	110,06 €
Concentrado de plaquetas	353,07 €

Datos obtenidos de la Ley de Tasas de la Comunidad Valenciana (ejercicio 2016)

Para la cuantificación del soporte transfusional se ha multiplicado el número de unidades administradas de cada hemoderivado por su coste unitario.

No se han contabilizado los costes de administración, ya que quedan englobados en los costes de hospitalización, urgencias, hospital de día u hospitalización a domicilio, que se cuantifican en el apartado de recursos hospitalarios.

5.6.3- Valoración económica de los recursos hospitalarios

Los recursos hospitalarios se han valorado con los datos que figuran en la ley de tasas de la Comunidad Valenciana (Conselleria de Sanitat, 2016), y se muestran en la tabla 12.

Tabla 12- Coste unitario de los recursos hospitalarios

Tipo de recurso	coste unitario
Consulta hematología (primera visita)	65,02 €
Consulta hematología (visita sucesiva)	40,02 €
Urgencias ambulatorias	189,49 €
Hospitalización: estancia no quirúrgica	310,17 €
Hospitalización: estancia en UCI-reanimación	1.365,29 €
Asistencia en hospital de día de hematología	285,60 €
Estancia en hospitalización a domicilio	103,16 €

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
 Datos obtenidos de la Ley de Tasas de la Comunidad Valenciana (ejercicio 2016)

5- METODOLOGÍA

Para la cuantificación de los recursos hospitalarios utilizados se ha multiplicado el número de consultas, urgencias o estancias por su coste unitario.

5.6.4- Estandarización temporal de los costes

La tasa de descuento es la tasa utilizada en los estudios farmacoeconómicos para convertir costes y beneficios futuros en su valor presente o actualizado. En este estudio se ha utilizado una tasa de descuento del 0%, ya que el planteamiento metodológico no es el de un modelo proyectado a futuro, sino de un análisis farmacoeconómico en condiciones asistenciales reales. En consecuencia, puesto que tanto los resultados en salud como los costes directos se ajustan a la asistencia prestada, no se aplica ninguna tasa de descuento, aunque el horizonte temporal es superior a un año.

Una vez valorados los recursos consumidos para cada paciente, se estandarizaron en función del tiempo, calculando el coste por paciente y año para cada ítem, de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Coste recurso por paciente y año} = \frac{\text{Coste recurso utilizado (€)}}{\text{Supervivencia (meses)}} \times 12$$

5.7- VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD

Se ha valorado la supervivencia global, definida como el tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico hasta el *exitus* en los pacientes fallecidos. En los pacientes vivos, la fecha final ha sido la de fin de estudio o la de fin de seguimiento por el Servicio de Hematología del Hospital Clínico de Valencia.

También se han valorado la respuesta hematológica y la respuesta medular tras 4- 6 ciclos de tratamiento, según los criterios de respuesta hematológica y medular del *International Working Group (IWG)* con respecto a la evolución de los SMD (Cheson B.D. et al., 2006). Tanto la enfermedad estable como la progresión de enfermedad se han considerado como falta de respuesta.

La tabla 13 resume cómo se han valorado las variables de efectividad y la fuente de extracción de las mismas.

Tabla 13- Variables de efectividad

Variable de efectividad	Método de cálculo	Extracción de los datos
Supervivencia global	Tiempo desde el diagnóstico hasta <i>exitus</i> , fin de seguimiento o fin del estudio	Registro de SMD Orion Clinic/MIZAR/Abucasis* Historias clínicas
Respuesta hematológica	Disminución de requerimientos transfusionales o mejoría de las cifras de hemoglobina y plaquetas según criterios del IWG	Registro de SMD Orion Clinic/MIZAR/Abucasis* Historias clínicas
Respuesta medular	Dsminución de la cifra de blastos desde el nivel basal según criterios del IWG	Orion Clinic/MIZAR* Historias clínicas

*Orion Clinic/MIZAR/Abucasis: aplicaciones informáticas de historia clínica electrónica
IWG: *International Working Group* (Grupo internacional de trabajo [para estandarización de criterios de respuesta de SMD]); SMD: síndromes mielodisplásicos

5.8- ESTIMACIÓN DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD

La relación coste efectividad incremental es un indicador numérico que compara los costes y efectos de una intervención en salud respecto a los costes y efectos de otra (Prieto L. et al., 2004).

En este estudio comparamos los costes y efectividad de azacitidina, en términos de supervivencia, con los costes y efectividad del tratamiento de soporte que se utiliza en el grupo control.

El análisis clásico de la relación coste-efectividad se ha llevado a cabo habitualmente con los valores medios de coste y de efectividad. Sin embargo, este análisis presenta la limitación de la sensibilidad de las medias a la presencia de valores extremos. Por otra parte, es habitual que para las estimaciones de supervivencia se utilicen las medianas. Debido a ello, actualmente se propugna realizar el análisis coste-efectividad con las dos aproximaciones (análisis basado en los valores medios y en las medianas), para obtener conclusiones más robustas (Bang H. y Zhao H. , 2016; García-Ruíz A.J. et al., 2016). En nuestro estudio, se ha realizado tanto el análisis basado en las medias como el basado en las medianas.

5.8.1- Expresión matemática de la relación coste-efectividad

El cálculo de la relación coste-efectividad incremental (RCEI) se traduce matemáticamente en estas dos ecuaciones:

5- METODOLOGÍA

$$RCEI (medias) = \frac{Coste (media)A - Coste (media)B}{Efectividad (media)A - Efectividad (media)B}$$

RCEI (medias) = Coste efectividad incremental basado en las medias

Coste (media) A = media del coste del grupo tratado con azacitidina

Coste(media) B = media del coste del grupo control

Efectividad (media) A = media de supervivencia en el grupo tratado con azacitidina

Efectividad (media) B = media de supervivencia en el grupo control

$$RCEI (medianas) = \frac{Coste (mediana)A - Coste (mediana)B}{Efectividad (mediana)A - Efectividad (mediana)B}$$

RCEI (medianas) = Coste efectividad incremental basado en las medianas

Coste (mediana) A = mediana del coste del grupo tratado con azacitidina

Coste(mediana) B = mediana del coste del grupo control

Efectividad (mediana) A = mediana de supervivencia en el grupo tratado con azacitidina

Efectividad (mediana) B = mediana de supervivencia en el grupo control

5.8.4- Estimación del coste por respuesta

A partir de los valores medios de coste por paciente y año en los pacientes tratados con azacitidina y en los del grupo control, se estimó el coste por respuesta de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Coste por respuesta = \frac{Coste A - Coste B}{Efectividad A - Efectividad B}$$

Coste A = coste medio del grupo tratado con azacitidina

Coste B = coste medio del grupo control

Efectividad A = proporción de pacientes que responden en el grupo tratado con azacitidina

Efectividad B = proporción de pacientes que responden en el grupo control

5.9- TAMAÑO MUESTRAL

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo, el tamaño muestral quedó condicionado al número de pacientes con SMD tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, durante el periodo de estudio, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Tanto la cohorte de pacientes tratados con azacitidina como la cohorte control fueron de 53 pacientes cada una, y se estratificaron bien en función del riesgo IPSS (grupos de alto riesgo/intermedio-2 y de bajo riesgo/intermedio-1), bien en función de la edad (75 años o más, o bien edad inferior a 75 años), según se muestra en la tabla 14.

Tabla 14- Número de pacientes en las cohortes totales y en los subgrupos estratificados por riesgo según IPSS y por edad

Tratados con azacitidina	Grupo control
tratados con azacitidina población total estudiada (n=53)	grupo control población total estudiada (n=53)
tratados con azacitidina alto riesgo/intermedio-2 (n=25)	grupo control alto riesgo/intermedio-2 (n=21)
tratados con azacitidina bajo riesgo/intermedio-1 (n=28)	grupo control bajo riesgo/intermedio-1 (n=32)
tratados con azacitidina edad ≥ 75 años (n=22)	grupo control edad ≥ 75 años (n=31)
tratados con azacitidina edad inferior a 75 años (n=31)	grupo control edad inferior a 75 años (n=22)

El estudio de los subgrupos de alto riesgo/intermedio-2 y bajo riesgo/intermedio-1 es adecuado, ya que las guías clínicas estratifican los pacientes en función del riesgo IPSS para establecer el pronóstico y las pautas de tratamiento y seguimiento de los SMD.

El estudio de los subgrupos estratificados por edad igual o superior a 75 años es adecuado, dada la mayor incidencia de comorbilidades y menor expectativa de supervivencia en el subgrupo de mayor edad. El umbral de 75 años es el habitualmente aceptado para definir al paciente anciano, y ha sido utilizado en otras publicaciones para evaluar los resultados del tratamiento con azacitidina en pacientes de edad avanzada (Seymour J.F. et al., 2010; Xicoy B. et al., 2014).

5.10- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con los programas informáticos SPSS versión 24.0.0.0 y el programa R versión 3.2.2.

5.10.1- Comprobación de ajuste a la distribución normal

Para comprobar si las variables cuantitativas se ajustaban a la distribución normal se utilizaron las pruebas de *Kolmogorov-Smirnov* (para los grupos de más de 50 pacientes) y la de *Shapiro-Wilks* (para los subgrupos de menos de 50 pacientes).

Puesto que las variables estudiadas no se ajustaron a la distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas en la comparativa entre grupos.

5.10.2- Comparativa de variables cuantitativas y cualitativas

La comprobación de la posible existencia de diferencias en las variables estudiadas entre los grupos de tratamiento y control se realizó mediante pruebas no paramétricas para muestras independientes.

Las posibles diferencias entre variables categóricas cuantitativas se analizaron mediante la prueba *U de Mann-Whitney* de muestras independientes.

Las posibles diferencias entre variables categóricas cualitativas se analizaron mediante tablas de contingencia, utilizando la prueba de *Fisher* en el caso de las variables categóricas de dos niveles (tablas 2x2), o la prueba de *Chi-cuadrado de Pearson* para las variables categóricas de tres o más niveles.

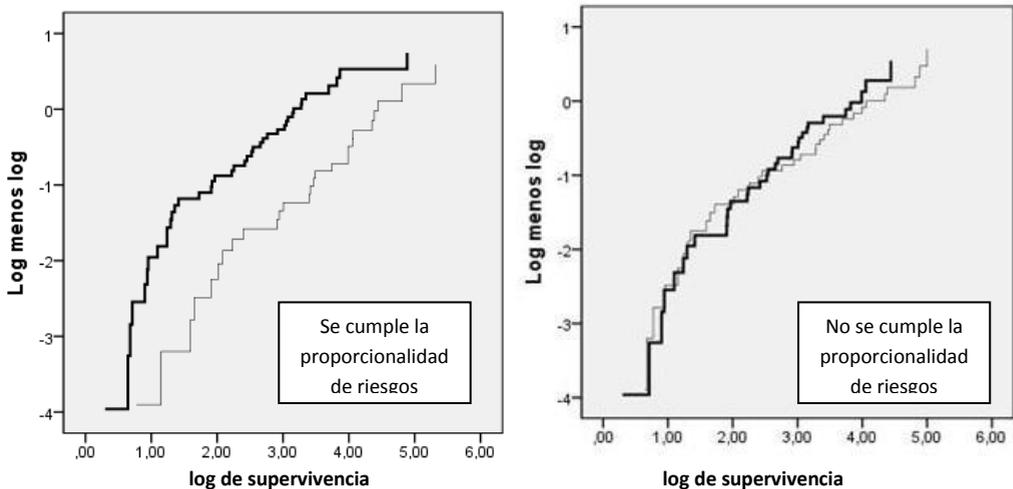
5.10.3- Estudio estadístico de la supervivencia

La representación de las curvas de supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta el *exitus*, pérdida de contacto o fin de periodo del estudio, y la estimación de las medianas de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier. La diferencia en las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento y control se analizó mediante las pruebas *log-rank*, *Beslow* y *Tarone-Ware*.

Se analizaron mediante la estimación de Kaplan-Meier las variables con posible influencia sobre la supervivencia (edad, sexo, riesgo según IPSS, comorbilidad según escala de Charlson abreviada, dependencia transfusional basal, tratamiento con azacitidina y tratamiento con eritropoyetina). Las variables que mostraron influencia sobre la supervivencia en el análisis de

Kaplan-Meier (con un valor de $p < 0.1$ en la prueba log-rank) se analizaron mediante regresión de Cox y se seleccionaron para el análisis multivariante. La edad se incluyó como variable continua en la regresión de Cox. La metodología utilizada para la regresión de Cox multivariante fue el análisis paso a paso condicional (*stepwise*), y la significación estadística se cuantificó mediante la prueba de *Wald*. La premisa de proporcionalidad de riesgos se verificó con la representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia (Delgado J et al., 2014; Bland M, 2008; In J et al., 2018). Con esta metodología, si las líneas se mantienen aproximadamente equidistantes se puede asumir que se mantiene la proporcionalidad de riesgos. Por el contrario, si las líneas se entrecruzan, la proporcionalidad de riesgos no se mantiene a lo largo del tiempo. En la figura 5 se muestran los ejemplos de dos representaciones de la transformación *log menos log* frente al logaritmo de la supervivencia.

Figura 5- Representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia



log: logaritmo

Se calculó la media restringida de supervivencia (RMST, de las siglas en inglés *Restricted Mean Survival Time*), parámetro que está introduciéndose progresivamente en los ensayos clínicos y evaluaciones económicas (Royston P. et al., 2013; Monnickendam G. et al., 2017; A'Hern R.P., 2016; Huang K., 2017), en especial en el campo de la oncología, ya que, a diferencia de lo que ocurre con el análisis de las diferencias de supervivencia basadas en el *hazard ratio*, no es preciso que se mantenga la proporcionalidad de la función de riesgo a lo largo del tiempo.

5- METODOLOGÍA

La media restringida de supervivencia se define como el área bajo la curva de la función de supervivencia desde el inicio hasta un tiempo de seguimiento determinado (Royston P., 2013), lo que se expresa matemáticamente en la siguiente ecuación:

$$\mu_{\tau} = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

μ_{τ} = media restringida de supervivencia (RMST)

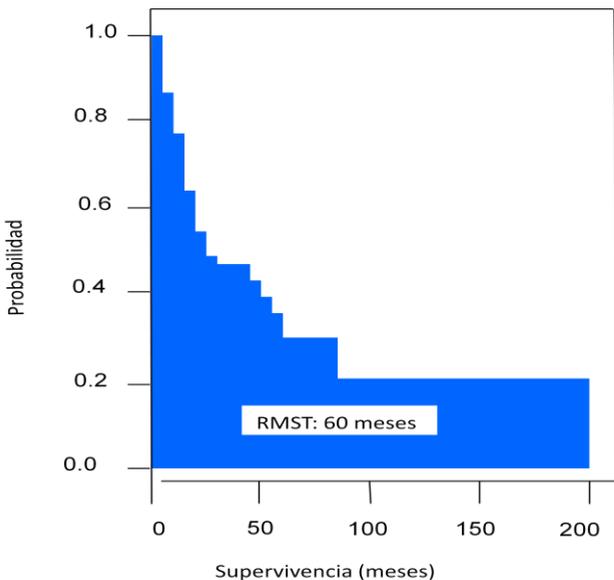
τ = tiempo de seguimiento

$S(t)$ = función de supervivencia en el tiempo t

La función de supervivencia $S(t)$ se estima habitualmente con el método de Kaplan-Meier.

La figura 6 representa un ejemplo concreto de estimación de la RMST para una curva de supervivencia.

Figura 6- Representación gráfica de la media restringida de supervivencia



El valor de RMST es el resultante de sumar el área de cada uno de los rectángulos que forman la curva de supervivencia hasta el tiempo de truncamiento τ , lo que equivale matemáticamente a integrar la función de supervivencia, tal como expresa la ecuación anterior.

El valor de RMST obtenido en el ejemplo representado en la figura 6, que se corresponde con el área coloreada, es de 60 meses, y se interpreta de forma que, cuando el seguimiento de los pacientes se prolonga hasta el tiempo de truncamiento τ (en este caso 200 meses), los pacientes sobreviven en promedio 60 meses.

En nuestro estudio, el tiempo de truncamiento para la estimación de la RMST fue un valor próximo al máximo común en que ambas cohortes de tratamiento y control mantenían pacientes en seguimiento. Así, en el grupo tratado con azacitidina el paciente con seguimiento más prolongado tuvo una supervivencia de 202,6 meses y en el grupo control de 248,3 meses, por lo que se fijó el tiempo de truncamiento en 202 meses. De forma análoga, en los subgrupos estratificados por riesgo IPSS y por edad, los tiempos de truncamiento fueron de 100 meses en subgrupo de alto riesgo/intermedio-2, 202 meses en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1, 102 meses en los pacientes de edad ≥ 75 años y 202 meses en los pacientes de edad inferior a 75 años. El criterio de elección de este tiempo de truncamiento es adecuado, ya que con un tiempo más corto se perdería parte del seguimiento, y con un tiempo más largo sería necesario hacer extrapolaciones en una de las dos cohortes.

Para comparar las RMST de dos grupos se puede utilizar la diferencia de RMST o la razón de RMST (Uno H. et al, 2014). Entre ambas opciones, la diferencia de RMST, que es la diferencia del área bajo la curva de ambos grupos, es una de las más utilizadas y tiene la ventaja de que se puede interpretar fácilmente de forma intuitiva, por lo que fue la que utilizamos en nuestro estudio.

5.10.4- Estudio estadístico de la relación coste-efectividad incremental

La RCEI es el cociente entre la diferencia de costes y la diferencia de efectividad entre dos grupos comparados. Para el cálculo del coste medio en cada uno de los grupos se ha utilizado el estimador ponderado (reweighed estimator) propuesto por Bang y Tsiatis en 2000 (Bang H, Tsiatis AA, 2000). Este tipo de estimadores es aconsejable en presencia de datos censurados.

El estimador ponderado utiliza sólo los costes de las observaciones completas (es decir, aquellas en que el seguimiento se ha prolongado hasta el fallecimiento del paciente), pero los costes de los casos completos se ven afectados por un multiplicador, para que representen también a los casos censurados. El multiplicador del coste es la inversa de la probabilidad de ser censurado, y esta probabilidad se calcula mediante el estimador de Kaplan-Meier.

De esta manera, el coste ponderado de cada caso completo hasta un tiempo t sería:

$$\text{coste ponderado} = \text{coste del caso completo} \frac{1}{Sc(t)}$$

$Sc(t)$ = probabilidad de que el paciente no sea censurado en el tiempo t

5- METODOLOGÍA

Este estimador ponderado es adecuado cuando la presencia de datos censurados es inferior al 50%, condición que se cumple en las series de pacientes estudiadas.

Como se ha citado anteriormente, la RCEI se ha calculado de dos formas distintas, utilizando medias o medianas en la estimación de las diferencias de costes y de efectividad en términos de supervivencia. Para el cálculo del intervalo de confianza de estos valores se ha utilizado la técnica no paramétrica del remuestreo con repetición (*bootstrap*), que se describe en el siguiente apartado. Este método resulta particularmente interesante en estudios con pequeño tamaño muestral.

5.10.4.1- Estimación del IC95% de la relación coste-efectividad mediante la técnica de remuestreo con repetición (*bootstrapping*)

El cálculo de la relación coste-efectividad incremental basada en las medias con el método del *bootstrapping* sigue los pasos que se describen a continuación (Rubio-Terres C. et al., 2004):

1. se dispone inicialmente de los valores de coste y de efectividad (supervivencia) de los pacientes tratados con azacitidina y los del grupo control. Con ellos se calcula el coste medio (con el estimador ponderado de costes medios) y la supervivencia media (RMST),
2. se genera un remuestreo al azar de los pacientes del grupo tratado con azacitidina, pudiendo repetirse los pacientes. Se calculan el coste y la supervivencia medias del remuestreo,
3. se sigue el mismo proceso con el grupo control, obteniéndose los costes y supervivencias medios,
4. se calcula la relación coste-efectividad en esta submuestra,
5. se repite el proceso un número elevado de veces (en nuestro caso 25.000 veces).

El cálculo de la relación coste-efectividad basada en las medianas sigue un procedimiento análogo.

El planteamiento y desarrollo matemático referente al estudio estadístico de la RCEI se ha realizado con la colaboración del Profesor Dr. José D. Bermúdez, catedrático del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Valencia.

Puesto que el estudio estadístico de la RCEI requiere cálculos matemáticos complejos, se ha reservado para analizar únicamente aquellos subgrupos en los que los pacientes tratados con azacitidina tuvieron una supervivencia superior al menos en 3 meses respecto al grupo control tanto en términos de RMST como de mediana de supervivencia, condición que se cumplió únicamente entre los pacientes de alto riesgo/intermedio-2. El valor de 3 meses es el habitualmente aceptado

como mejora clínicamente significativa de la supervivencia en pacientes oncológicos (Ellis L.M. et al., 2014), por lo que, por analogía, se puede considerar un límite mínimo aceptable para pacientes hematológicos con SMD.

5.10.4.2- Análisis de la distribución el plano coste-efectividad

Cada uno de los 25.000 valores de coste y efectividad obtenidos mediante la técnica de *bootstrapping* se representaron en el plano coste-efectividad, y se cuantificó el porcentaje de puntos situados en cada región del plano.

Para completar el análisis, se cuantificó el porcentaje de valores del plano coste-efectividad con valores situados entre 0 y 30.000 euros por AVG, límite habitualmente aceptado para considerar una intervención sanitaria como eficiente en el sistema sanitario español.

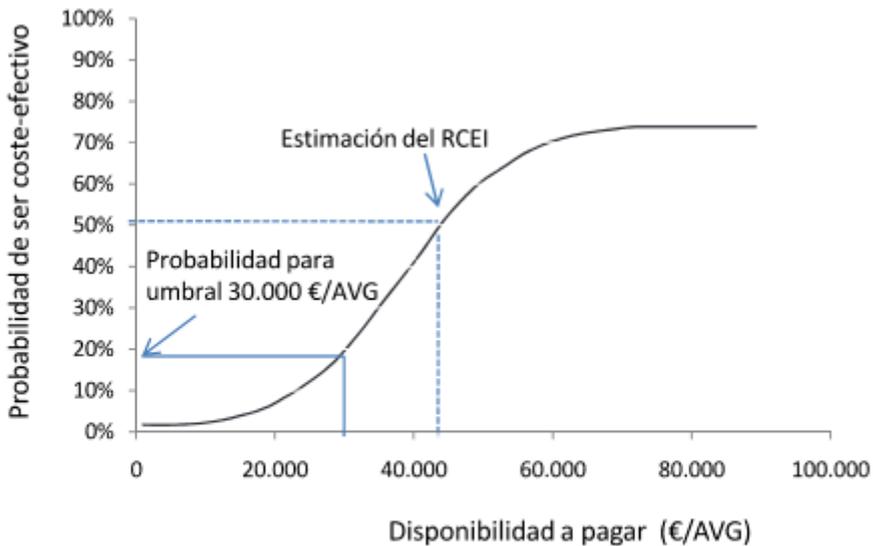
5.10.4.3- Curva de aceptabilidad

Las réplicas obtenidas por *bootstrap* de los valores de RCEI se utilizaron para obtener una representación de la curva de aceptabilidad, introducida en el análisis farmacoeconómico en 1994 (van Hout et al., 1994; Al M.J., 2013). En la figura 7 se muestra un ejemplo de este tipo de curvas, en las que en el eje de abscisas se representa un rango de valores umbral que el decisor estaría dispuesto a pagar y en el eje de ordenadas se representa la probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva para un valor umbral determinado.

La construcción de la curva se basa en el hecho de que, en la representación de las réplicas *bootstrap* en el plano coste-efectividad, los puntos con un mismo valor de RCEI están situados sobre una recta que pasa por el centro de coordenadas y tiene una pendiente cuyo valor es RCEI. Se puede cuantificar, para cada valor de RCEI de signo positivo, el porcentaje de réplicas *bootstrap* que están por debajo de esa línea, porcentaje que representa la probabilidad de coste-efectividad. Repitiendo esa cuantificación para cada valor posible de RCEI se obtiene la curva coste-efectividad.

El análisis de la curva permite evaluar la probabilidad de que una intervención sea coste-efectiva para diferentes valores umbral de aceptabilidad.

Figura 7- Curva de aceptabilidad



AVG: año de vida ganado
RCEI: relación coste-efectividad incremental

5.10.5- Límite de significación estadística

En todas las pruebas se tomó como límite de significación estadística un valor de p inferior a 0'05.

5.11- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para localizar la bibliografía publicada en torno a los costes y coste-efectividad asociados al tratamiento de los SMD se realizaron búsquedas en el buscador *PubMed* de la *National Library of Medicine*, a partir de los descriptores del tesoro o *Medical Subject Heading (MeSH)*, referentes a análisis de costes, coste-efectividad, azacitidina y síndromes mielodisplásicos.

Los descriptores utilizados fueron: "*Costs and Cost Analysis*"; "*Cost-Benefit Analysis*"; "*Economics*"; "*Azacitidine*"; "*Myelodysplastic Syndromes*"; "*Myelodysplastic-Myeloproliferative Diseases*"; "*Myeloproliferative Disorder*"; "*Leukemia, Myelomocytic, Chronic*" y "*Leukemia, Myeloid*".

Además de utilizar los descriptores del tesauro, se hicieron búsquedas adicionales en formato libre, con términos como *"hypomethylating agents"*, que pudieran hacer referencia a publicaciones en que se describen resultados relacionados con la utilización de azacitidina, y expresiones como *"population based"*, *"real world"*, *"registries"*, *"real-life"*, *"observational"* y otros similares con el objeto de localizar bibliografía basada en la práctica asistencial real.

Para localizar fuentes en el entorno español que pudieran no estar indexados en *PubMed* se realizaron búsquedas en el Índice Médico Español, en el buscador especializado en medicina MEDES y en la base de datos de tesis doctorales Teseo, con los términos *"azacitidina"*, *"hipometilante"* y *"síndrome mielodisplásico"*.

De forma complementaria, se revisó la bibliografía que acompañaba a las publicaciones recuperadas en las búsquedas, se realizaron consultas en otros buscadores generales, y se solicitó información al departamento médico del laboratorio Celgene para completar la bibliografía disponible referente a aspectos farmacoeconómicos de azacitidina.

6- RESULTADOS

6.1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se seleccionaron un total de 106 pacientes: 53 en el grupo de tratamiento con azacitidina, y 53 en el grupo control.

La características demográficas, clínicas y hematológicas basales de los pacientes de ambos grupos se muestran en la tabla 15. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las características estudiadas.

Tabla 15- Características demográficas, clínicas y hematológicas basales de la población total a estudio

Características	tratados con azacitidina (n = 53)	grupo control (n = 53)	significación estadística (p)
Edad, años <i>mediana (intervalo)</i>	73 (52-92)	76 (40-93)	0,196 <i>(U de Mann-Whitney)</i>
Sexo (n, %)			
varones	32 (60%)	31 (58%)	1,000
mujeres	21 (40%)	22 (42%)	<i>(test de Fisher)</i>
Comorbilidades			
Comorbilidad según escala de Charlson versión abreviada* (n, %)			
0	27 (51%)	27 (51%)	
1	17 (32%)	12 (23%)	0,568
2	6 (11%)	7 (13%)	<i>(Chi-cuadrado de Pearson)</i>
3	3 (6%)	6 (11%)	
4	0 (0%)	1 (2%)	
Enfermedades autoinmunes (n, %)	4 (7%)	1 (2%)	0,363 <i>(test de Fisher)</i>
Riesgo según IPSS** (n, %)			
Bajo/intermedio-1	28 (53%)	32 (60%)	0,557
Alto/intermedio-2	25 (47%)	21 (40%)	<i>(test de Fisher)</i>

Tabla 15 (continuación)

Características	tratados con azacitidina (n = 53)	grupo control (n = 53)	significación estadística (p)
Clasificación OMS 2008*** (n, %)			
AREB-1	4 (7%)	4 (7%)	0,609 (Chi-cuadrado de Pearson)
AREB-2	13 (25%)	10 (19%)	
ARS	3 (6%)	10 (19%)	
CRDM	16 (30%)	10 (19%)	
CRDU	1 (2%)	3 (6%)	
LMA(>20% Blastos)	10 (19%)	8 (15%)	
Síndrome 5q-	1 (2%)	1 (2%)	
SMD inclasificable	1 (2%)	1 (2%)	
SMD/SMPC LMMC	3 (6%)	5 (9%)	
SMD/SMPC no LMMC	1 (2%)	1 (2%)	
Pacientes con dependen- cia transfusional basal (n, %)	31 (58%)	25 (47%)	0,331 (test de Fisher)
Parámetros hematológicos basales mediana (intervalo)			(U de Mann-Whitney)
Hemoglobina (g/dl)	9,3 (4,5-14,4)	9,6 (5,6-15,0)	0,892
Plaquetas ($10^9/L$)	91 (13 - 595)	119 (10 -794)	0,085
Neutrófilos absolutos ($10^9/L$)	2,10 (0,24 -18,30)	2,03 (0,15 -41,80)	0,754
Blastos sangre periférica (%)	0,0 (0,0 – 34,0)	0,0 (0,0-63,0)	0,283
Blastos médula ósea (%)	6,0 (0,0 -55,0)	3,0 (0,0-85,0)	0,290

* Escala de Charlson versión abreviada (Abellán G et al., 2007)
**Riesgo según IPSS (Greenberg P. et al., 1997)
***Clasificación OMS 2008 (Swerdlow S.H. et al. 2008; Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, 2012)

AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos, tipo 1; AREB-2 anemia refractaria con exceso de blastos, tipo2; ARS: anemia refractaria sideroblástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineaje; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilineaje; IPSS: índice pronóstico internacional (International Prognostic Scoring System); LMA: leucemia mieloide aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; OMS: Organización Mundial de la Salud; síndrome 5q-: síndrome mielodisplásico con delección del cromosoma 5q; SMD: síndrome mielodisplásico; SMD/SMPC LMMC: síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo tipo leucemia mielomonocítica crónica; SMD/SMPC no LMMC: síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo no leucemia mielomonocítica crónica

La mediana de edad fue de 73 años en el grupo de tratamiento con azacitidina (rango 52-92) y de 76 años en el grupo control (rango 40-93). La edad de las dos cohortes es avanzada y representativa de la que se encuentra habitualmente en los pacientes con SMD, que se suelen diagnosticar a partir de los 70 años de edad. En el subgrupo de alto riesgo la mediana de edad fue de

75 años en los pacientes tratados con azacitidina y de 73 años en el grupo control. En el subgrupo de bajo riesgo la mediana de edad fue de 72 años en los pacientes tratados con azacitidina y de 76 años en el grupo control. No se encontraron diferencias significativas en ambas características entre la cohorte tratada con azacitidina y la cohorte control, tanto en la población total como en los subgrupos estratificados por riesgo IPSS.

La distribución por sexos fue de 32 varones (60%) y 21 mujeres (40%) en el grupo tratado con azacitidina, y de 31 varones (58%) y 22 mujeres (42%) en el grupo control, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La incidencia de los SMD es mayor en pacientes varones (Sekerer M.A., 2011), lo que se ve reflejado en las dos cohortes estudiadas, que incluyen un mayor porcentaje de varones. Todos los subgrupos estratificados por riesgo IPSS y por edad incluyeron un mayor porcentaje de varones, tanto entre los pacientes tratados con azacitidina como en los que recibieron únicamente tratamiento de soporte. No se encontraron diferencias significativas respecto a la frecuencia de varones entre la cohorte tratada con azacitidina y la cohorte control, tanto en la población total como en los subgrupos estratificados por riesgo IPSS y por edad.

La presencia de comorbilidades se valoró con la escala de Charlson versión abreviada (Abellán G. et al., 2007), y adicionalmente se cuantificó la presencia de enfermedades autoinmunes, puesto que están correlacionadas con el riesgo de infección en SMD (Caira M. et al., 2016), y por tanto pueden influir en la supervivencia y en los costes.

La escala de Charlson abreviada incluye ocho comorbilidades; la puntuación de la escala puede oscilar entre 1 y 10 puntos. No se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la escala con el test de Chi-cuadrado de Pearson. No obstante, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo control obtuvo puntuaciones iguales o superiores a 3 puntos en la escala, que se corresponden con una comorbilidad alta.

En cuanto a la presencia de enfermedades autoinmunes, en el grupo tratado con azacitidina cuatro pacientes presentaban artritis reumatoide, y en el grupo control un paciente presentaba síndrome de Sjögren. Las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,363$).

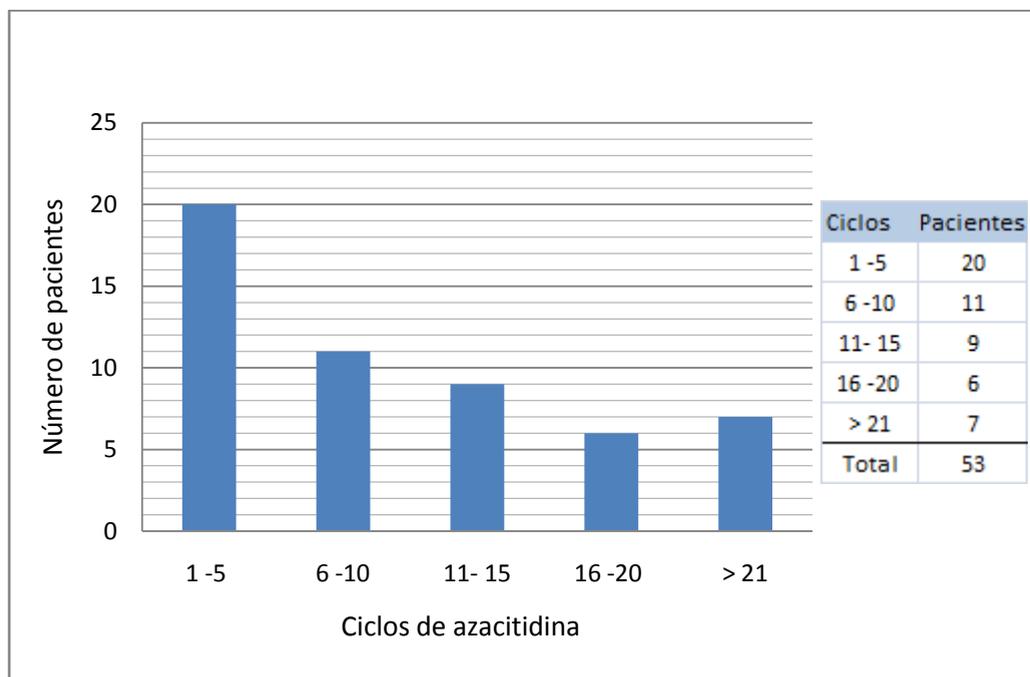
La distribución en los subtipos según la clasificación de la OMS 2008 presenta algunas diferencias en los subtipos sin exceso de blastos (ARS, CRDM y CRDU). Aunque se observa cierta heterogeneidad en la distribución de estos subtipos entre los pacientes tratados con azacitidina y los del grupo control, esto no conlleva implicación pronóstica, como se refleja en la distribución según el IPSS entre ambos grupos, para el que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Los parámetros hematológicos basales no presentaron diferencias relevantes entre la cohorte de pacientes tratados con azacitidina y la cohorte control en la población total estudiada.

6.2- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

Los 53 pacientes tratados con azacitidina recibieron una mediana de 42 dosis (5-235), que se administraron en ciclos de 75mg/m²/día durante 5 -7 días (mediana 5 días), cada 28 días. Los pacientes recibieron una mediana de 7 ciclos (1-47). En la distribución por sexo, los varones recibieron una mediana de 7 ciclos (1-43), y las mujeres una mediana de 9 ciclos (1 - 47). La figura 8 muestra el número de ciclos de azacitidina administrados a los pacientes en la población total estudiada.

Figura 8- Distribución del número de ciclos de azacitidina por paciente en la población total estudiada



El tratamiento con azacitidina se inició tras una mediana de 140 días desde el diagnóstico (1-3.325). En los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 el inicio de tratamiento fue en general más precoz, con una mediana desde el diagnóstico al inicio de tratamiento de 19 días (1-1.999), mientras que en los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1, el tratamiento se inició tras una mediana de 355 días tras el diagnóstico (13-3.325).

La vía de administración subcutánea fue la más frecuentemente utilizada (83% de las dosis administradas), frente a la vía intravenosa (17%).

La administración se realizó mayoritariamente en hospital de día (83% de las dosis); el 16% de dosis, en hospitalización domiciliaria; y, el 1%, con el paciente ingresado.

El efecto adverso relacionado con el tratamiento más frecuentemente observado fue la mielosupresión, que condujo a retrasos, reducción de la dosis o suspensión del tratamiento en 16 pacientes (30%).

En dos pacientes (4%) se suspendió el tratamiento por efectos adversos. En un caso, durante el sexto ciclo de tratamiento, se apreció toxicidad pulmonar atribuible a azacitidina (neumonitis por hipersensibilidad). En otro caso, durante el tercer ciclo de tratamiento aparecieron úlceras en los brazos y dolor en el punto de inyección, que motivaron la suspensión del tratamiento.

No se ha podido objetivar otro tipo de toxicidades frecuentemente descritas con azacitidina, como náuseas y vómitos, ya que, por ser poco relevantes, no constaban específicamente ni en los datos extraídos del registro de SMD ni en los informes de las historias clínicas.

6.3- ANÁLISIS DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD EN LA POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA

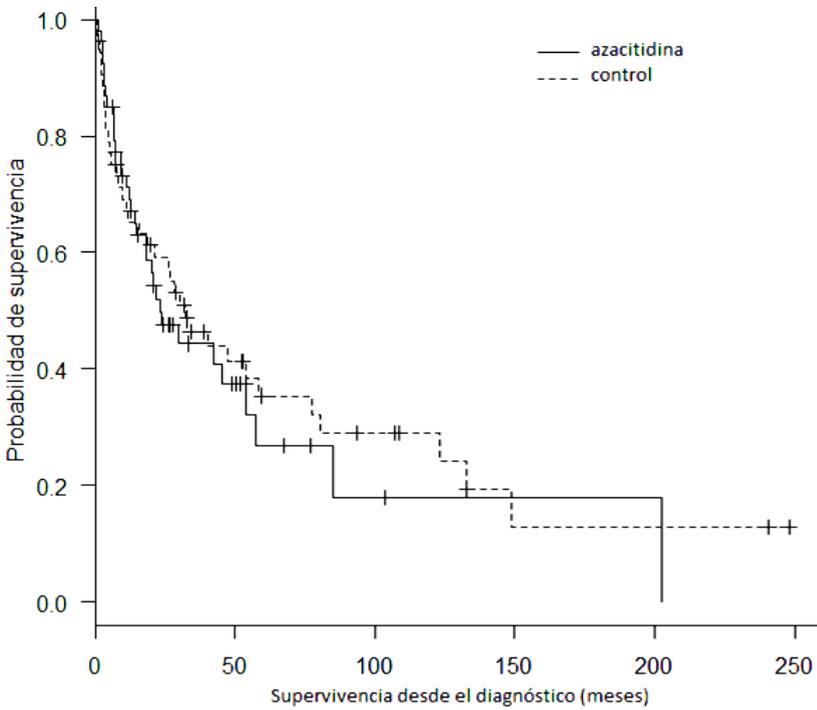
Para estudiar la relación coste-efectividad en la población total estudiada se compararon los costes sanitarios directos y los resultados obtenidos en los pacientes tratados con azacitidina (n=53) frente a los registrados en el grupo control, formado por los pacientes que recibieron únicamente tratamiento de soporte (n=53).

6.3.1- Análisis de la efectividad en términos de supervivencia en la población total estudiada

En el grupo de pacientes tratados con azacitidina, (mediana de seguimiento de 20,2 meses) la mediana de supervivencia en el análisis de Kaplan-Meier fue de 23,2 meses (IC95%:12,0-34,5). En los pacientes que no recibieron azacitidina, (mediana de seguimiento de 28,5 meses), la mediana de supervivencia fue de 32,1 meses (IC95%:15,6-48,6). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas *log-rank*, *Beslow* y *Tarone-Ware* ($p=0,573$; 0,905 y 0,753 respectivamente)

La figura 9 muestra las curvas de supervivencia del grupo tratado con azacitidina y el grupo control en la población total estudiada.

Figura 9- Curvas de supervivencia desde el diagnóstico en la población total estudiada



	nº pacientes en riesgo					
azacitidina	53	10	2	1	1	0
control	53	16	8	2	2	0

El *hazard ratio* fue de 1,148 (IC95%:0,709-1,859; $p=0,574$) en los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados. El cálculo y representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control mostró entrecruzamiento de las líneas. Por tanto no se mantiene constante la proporcionalidad de riesgos a lo largo del tiempo entre ambos grupos (Delgado J et al., 2014; Bland M, 2008; In J et al., 2018), condición necesaria para que la estimación de la diferencia de supervivencias entre los grupos de tratamiento y control mediante el *hazard ratio* sea correcta. Una mejor aproximación es la que ofrece la media restringida de supervivencia (RMST en sus siglas en inglés: *Restricted Mean Survival Time*), que en los pacientes tratados con azacitidina fue de 59,6 meses (IC95%: 32,0-87,1) y de 65,2 meses (IC95%: 43,7-86,7) en el grupo control (seguimiento restringido a 202 meses). Los intervalos de confianza se solaparon entre ambos grupos, y no se alcanzó significación estadística en la diferencia entre ambas medias restringidas ($p=0,752$).

Los resultados del análisis de supervivencia se resumen en la tabla 16.

Tabla 16- Supervivencia global desde el diagnóstico en la población total estudiada

	tratados con azacitidina (n=53)	grupo control (n=53)
mediana de seguimiento	20,2 meses	28,5 meses
nº muertes (%)	33 (62%)	36 (68%)
mediana de supervivencia (IC95%)	23,2 meses (12,0-34,5)	32,1 meses (15,6-48,6)
<i>p</i> (log-rank/Beslow/Tarone-Ware)	<i>p</i> = 0,573 / 0,905 / 0,753	
Hazard Ratio (IC95%)	1,148 (0,709-1,859)	
<i>p</i> (prueba de Wald)	<i>p</i> = 0,574	
media restringida de supervivencia* (IC95%)	59,6 meses (32,0-87,1)	65,2 meses (43,7-86,7)
<i>p</i> (prueba estándar RMST)	<i>p</i> = 0,752	
RMST: media restringida de supervivencia		
*seguimiento restringido a 202 meses		

Las variables con posible influencia sobre la supervivencia se analizaron mediante la regresión de Cox, y en las tablas 17 y 18 se resumen los resultados del análisis univariante y multivariante, respectivamente. El análisis de la regresión de Cox muestra que, en la población total estudiada, la edad, el riesgo IPSS y la dependencia transfusional tienen influencia pronóstica independiente sobre la supervivencia.

6-RESULTADOS

Tabla 17- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia en la población total estudiada

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,065	1,031-1,100	<0,001
Sexo			
Varón	1		
Mujer	0,985	0,608-1,596	0,951
Riesgo según IPSS			
bajo riesgo/intermedio-1	1		
alto riesgo/intermedio-2	3,448	2,097-5,671	<0,001
Comorbilidades*			
puntuación 0 -1	1		
puntuación 2 ó superior	1,064	0,597-1,898	0,833
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	2,663	1,609-4,409	<0,001
Tratamiento con azacitidina			
No	1		
Sí	1,148	0,709-1,859	0,574
Tratamiento con eritropoyetina			
No	1		
Sí	0,354	0,210-0,598	<0,001

*Comorbilidades según escala de Charlson abreviada ((Abellán G et al., 2007)

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score System*)

IC95%: intervalo de confianza 95%

Tabla 18- Análisis multivariante de las variables con influencia en la supervivencia en la población total estudiada

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,062	1,027-1,099	<0,001
Riesgo según IPSS			
bajo riesgo/intermedio-1	1		
alto riesgo/intermedio-2	2,728	1,587-4,690	<0,001
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	1,766	1,018-3,064	0,043

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score System*)

IC95%: intervalo de confianza 95%

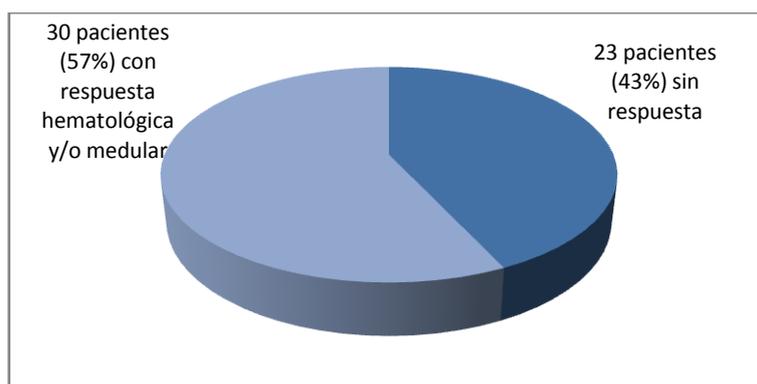
6.3.2- Análisis de la respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en la población total estudiada

En el grupo tratado con azacitidina (n=53) un total de 30 pacientes (57%) alcanzaron algún tipo de respuesta (hematológica y/o medular) tras 4 – 6 ciclos de tratamiento. Tal como se ha indicado en el apartado de metodología, los criterios de respuesta hematológica y medular han sido los del International Working Group con respecto a la evolución de los SMD, en los que se define la respuesta hematológica como la disminución de requerimientos transfusionales o mejoría de las cifras de hemoglobina y plaquetas. La respuesta medular corresponde a la disminución de la cifra de blastos desde el nivel basal.

En el grupo control (n=53) no se valoró la respuesta, ya que los pacientes recibieron exclusivamente tratamiento de soporte.

En la figura 10 se representan los porcentajes de pacientes según la respuesta a azacitidina.

Figura 10- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular en el grupo de pacientes tratados con azacitidina dentro de la población total estudiada



6.3.3- Análisis de los costes en la población total estudiada

Se describen los costes directos totales, por paciente y año, asociados al tratamiento de los pacientes con SMD, desglosando los correspondientes a medicación, soporte transfusional, recursos hospitalarios (consultas, estancias por hospitalización, atención en urgencias, hospital de día y hospitalización domiciliaria) y los costes totales resultantes.

6-RESULTADOS

6.3.3.1- Costes del tratamiento farmacológico en la población total estudiada

La tabla 19 muestra los costes de tratamiento farmacológico en los pacientes tratados con azacitidina frente a los costes en el grupo control.

Tabla 19- Coste del tratamiento farmacológico en la población total estudiada (€ por paciente y año)

	tratados con azacitidina (n=53)		grupo control (n=53)		valor de p
Medicamentos	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
Eritropoyetina	20	815 (1.470)	25	1.038 (1.577)	0,363
Factores estimulantes colonias	22	30 (64)	9	36 (144)	0,012
Quelantes orales de hierro	11	1.480 (4.573)	7	361 (1.154)	0,244
Lenalidomida	4	655 (2.817)	3	1.023 (4.808)	0,719
Análogos trombotopoyetina	2	768 (3.967)	0	0 (0)	0,155
Otra medicación de soporte	6	914 (3.606)	2	5 (27)	0,122
Total medicación de soporte	38	4.662 (7.031)	32	2.463 (4.961)	0,110
Azacitidina	53	15.713 (10.129)	0	0 (0)	<0,001
Total medicación	53	20.375 (10.902)	32	2.463 (4.961)	<0,001

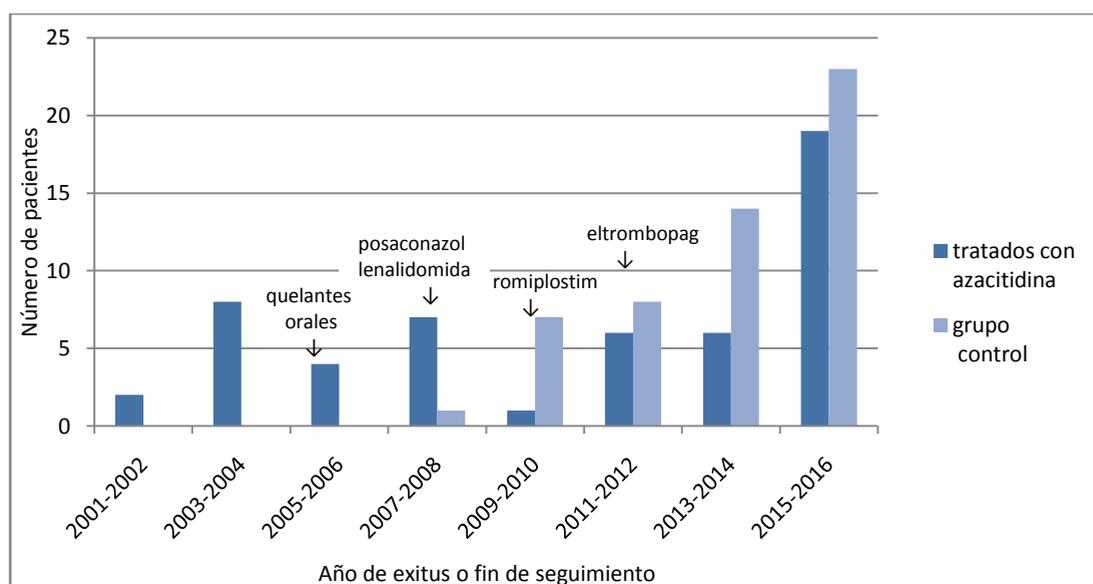
El coste medio anual del tratamiento farmacológico en los pacientes tratados con azacitidina fue de 20.375€, significativamente superior a los 2.463€ de los pacientes del grupo control ($p < 0,001$).

El coste medio de azacitidina fue de 15.713€ por paciente y año en el grupo tratado, lo que supuso el 77% del coste total de medicación.

Un total de 38 pacientes (72%) en el grupo tratado con azacitidina y 32 (60%) en el grupo control recibieron tratamiento farmacológico de soporte. El tratamiento de soporte en el grupo tratado con azacitidina tuvo un coste medio de 4.662€, superior al del grupo control (2.463€), si bien la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,110$).

Al analizar los valores medios de coste de alguno de los componentes de la medicación de soporte vemos que difiere de forma apreciable entre el grupo de tratamiento y el grupo control. Es el caso de los quelantes de hierro, con 11 pacientes y un coste medio de 1.480 € por paciente y año en el grupo tratado con azacitidina, y 7 pacientes y un coste medio de 361€ por paciente y año en el grupo control. Lo mismo sucede con los análogos de trombopoyetina, con 2 pacientes en la cohorte tratada con azacitidina frente a ningún paciente en el grupo control. Hay que tener en cuenta que azacitidina empezó a utilizarse en el HCUV en 2006, por lo que la cohorte de pacientes tratados con azacitidina es más reciente, con fechas de *exitus* o fin de seguimiento posteriores a las de la cohorte control, en la que un número relativamente importante de pacientes fallecen o finalizan su seguimiento en el HCUV en años previos a la introducción de algunos de los fármacos que consituyen el tratamiento de soporte. En la figura 11 se representa la distribución a lo largo del tiempo de las fechas de *exitus* o fin de seguimiento de ambas cohortes, y las fechas de inicio de utilización de algunos fármacos que forman parte del tratamiento de soporte (quelantes orales, posaconazol, lenalidomida, análogos de trombopoyetina).

Figura 11- Distribución en el tiempo del número de pacientes por año de *exitus* o fin de seguimiento, y años de inicio de utilización en el HCUV de algunos fármacos relevantes del tratamiento de soporte



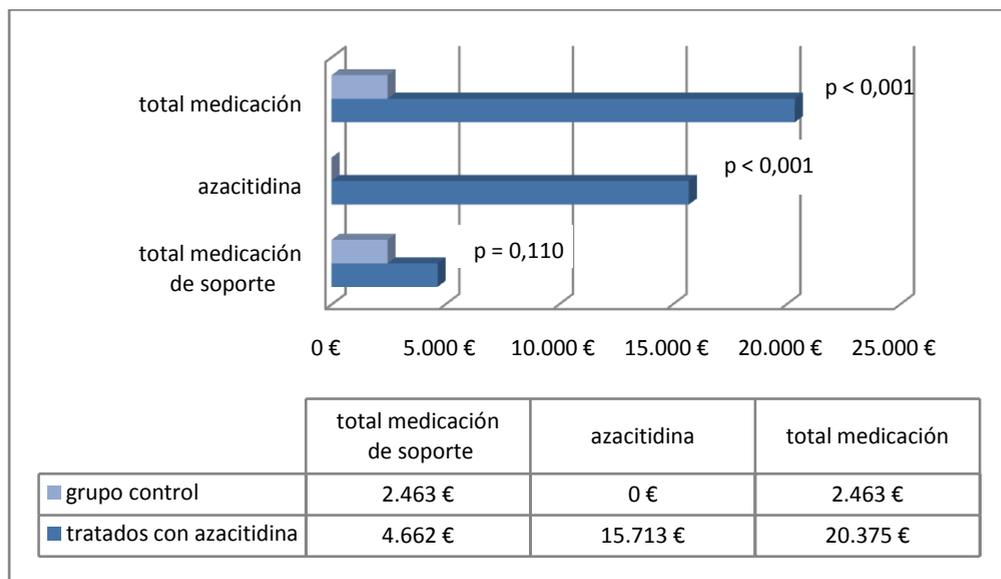
Año de inicio de utilización en el HCUV de quelantes orales: 2006, posaconazol: 2007; lenalidomida: 2007; romiplostim: 2009; eltrombopag: 2011. (Datos obtenidos de la aplicación informática Farmasyst).

6-RESULTADOS

Pese a las diferencias observadas en los valores medios de los componentes del tratamiento farmacológico de soporte, hay que hacer notar que los valores de coste por paciente y año tienen una gran amplitud, y la mediana del coste es cero en todos los componentes, tanto entre los pacientes tratados con azacitidina como en el grupo control. La media es una medida sensible a la presencia de valores extremos, mientras que la mediana no lo es. En estas condiciones, que se corresponden con una distribución que no cumple la normalidad estadística, para valorar la diferencia de los costes entre los grupos tratamiento y control la prueba adecuada es una prueba no paramétrica de comparación de muestras independientes, la prueba U de Mann-Whitney. Con dicha prueba no se alcanza significación estadística al comparar las dos cohortes en prácticamente ninguno de los componentes del tratamiento farmacológico de soporte.

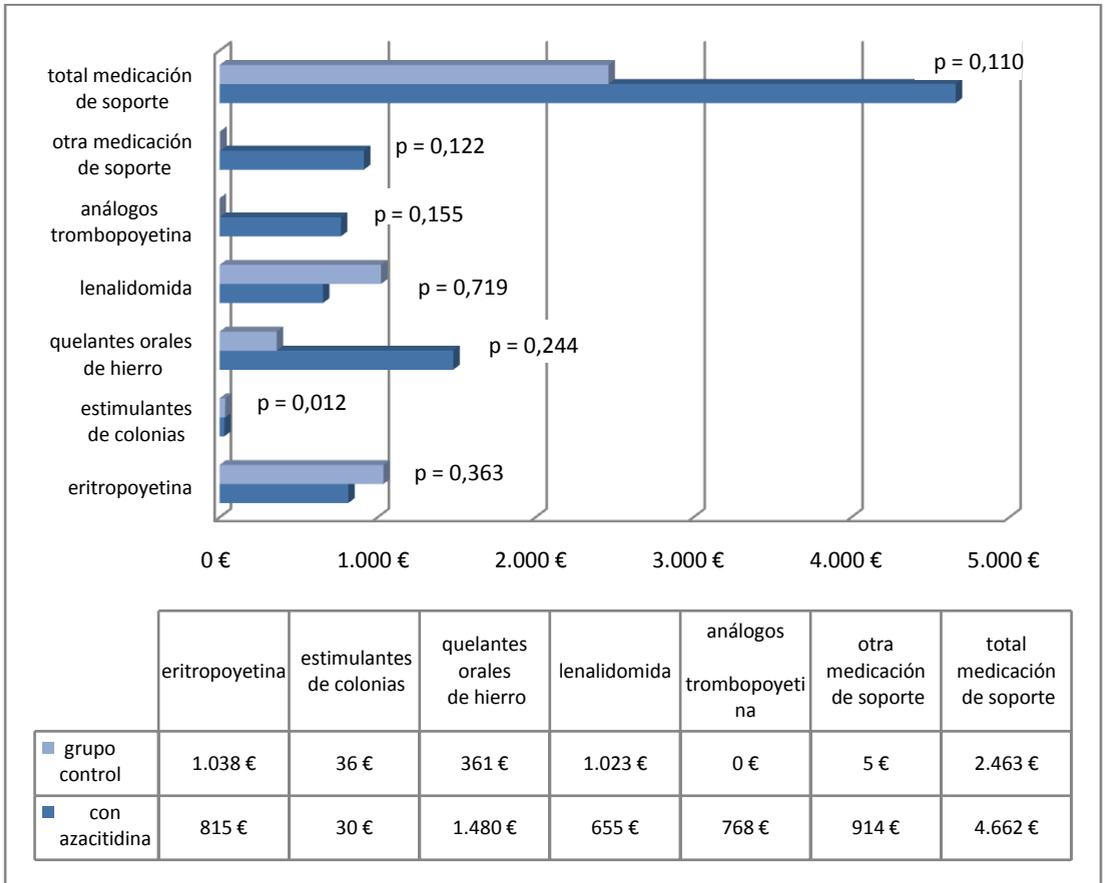
La figura 12 muestra la comparación de costes totales del tratamiento farmacológico entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control en la población total estudiada.

Figura 12- Coste medio del tratamiento farmacológico por paciente y año en la población total estudiada



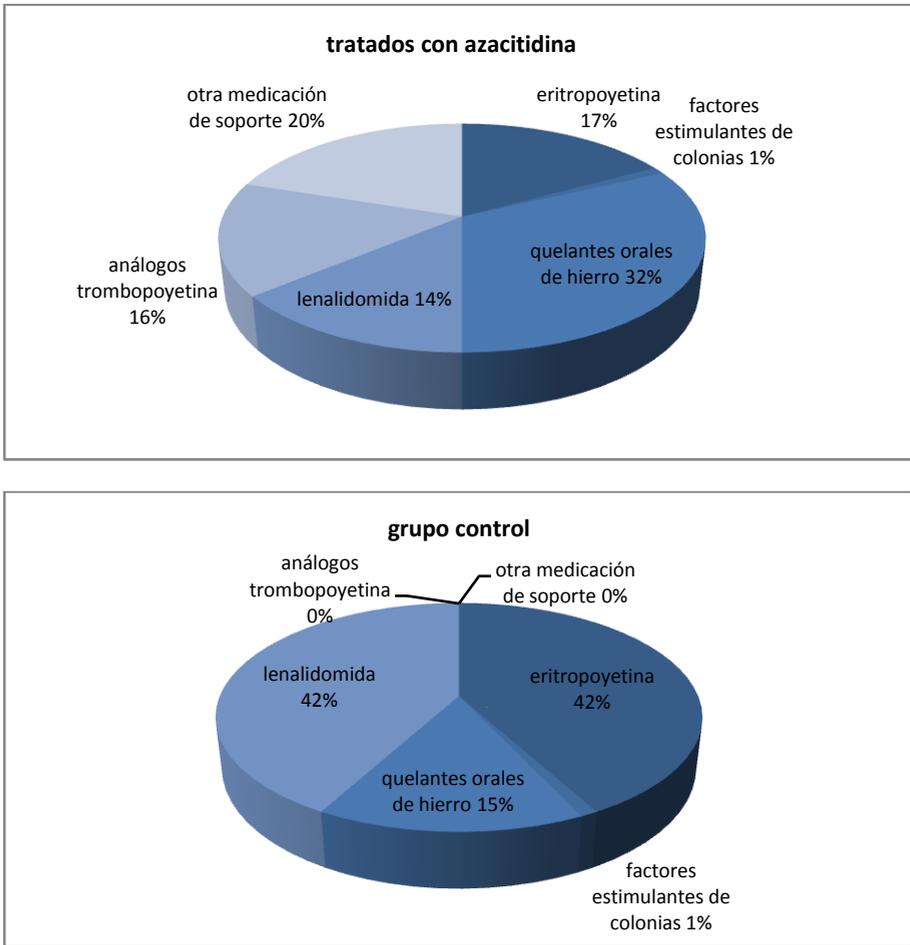
En la figura 13 se desglosa el coste de los distintos grupos de medicamentos que forman el tratamiento farmacológico de soporte entre los pacientes tratados con azacitidina frente a los del grupo control, en la población total estudiada

Figura 13- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del tratamiento farmacológico de soporte en la población total estudiada



En la figura 14 se representa la distribución en porcentaje de los costes de los componentes del tratamiento de soporte en los pacientes tratados con azacitidina y en el grupo control.

Figura 14- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del tratamiento de soporte en la población total estudiada



En los pacientes tratados con azacitidina, el principal coste dentro de la medicación de soporte derivó del uso de quelantes de hierro, que recibieron 11 pacientes (21%) y constituyó un 32% del coste del tratamiento farmacológico de soporte, mientras que en el grupo control fueron 7 pacientes (13%) los que recibieron quelantes, lo que supuso un 15% del coste medio anual del tratamiento de soporte.

En los pacientes del grupo control, el principal coste dentro del tratamiento farmacológico de soporte fue el derivado de eritropoyetina, que recibieron 25 pacientes (47%) y supuso un 42% del coste del tratamiento de soporte, mientras que en los pacientes tratados con azacitidina fueron 20 pacientes (38%) los que recibieron eritropoyetina y ello supuso un 17% del coste medio anual del tratamiento de soporte.

El coste el asociado a lenalidomida supuso un porcentaje importante del coste del tratamiento de soporte: un 42% del coste en el grupo control y un 14% en los tratados con azacitidina. El número de pacientes con dicho tratamiento fue bajo y similar en ambos grupos: 4 pacientes (8%) en el grupo tratado con azacitidina y 3 (6%) en el grupo control.

6.3.3.2- Coste del soporte transfusional en la población total estudiada

Un total de 47 pacientes (89%) en el grupo tratado con azacitidina requirieron algún tipo de soporte transfusional, frente a 44 (83%) en el grupo control.

La tabla 20 muestra el coste de los componentes del soporte transfusional utilizados en la población total estudiada.

Tabla 20- Coste del soporte transfusional en la población total estudiada (€ por paciente y año)

	tratados con azacitidina (n=53)		grupo control (n=53)		valor de p
<i>Tipo de hemoderivado</i>	<i>número de pacientes</i>	<i>media (desviación típica)</i>	<i>número de pacientes</i>	<i>media (desviación típica)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>
Concentrados de hematíes	47	3.337 (3.543)	43	2.873 (4.210)	0,077
Plaquetas	34	3.181 (5.892)	13	4.245 (14.353)	<0,001
Total hemoderivados	47	6.518 (8.464)	44	7.118 (17.553)	0,017

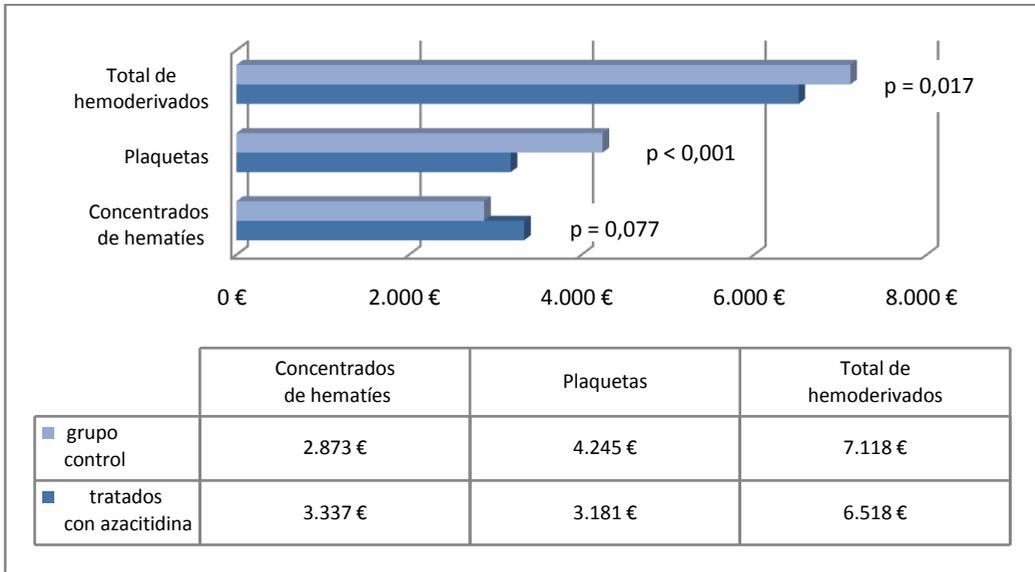
El coste medio anual por concentrados de hematíes no presentó diferencias significativas entre ambos grupos (3.337€ frente a 2.872€, $p=0,077$). El número de pacientes que recibieron concentrados de hematíes fue de 47 pacientes (89%) en el grupo tratado con azacitidina, ligeramente superior al del grupo control, en que 43 pacientes (81%) recibieron concentrados de hematíes .

6-RESULTADOS

El número de pacientes que recibieron plaquetas fue de 34 (64%) en los tratados con azacitidina, con un coste medio anual de 3.181€. En el grupo control el número de pacientes que recibieron plaquetas fue inferior, de 13 pacientes (25%), con un consumo medio anual de 4.243€. Azacitidina es un medicamento que puede producir trombopenias, y es habitual que se utilicen plaquetas para corregir esta situación, lo que explica que un mayor número de pacientes reciban plaquetas en el grupo tratado con azacitidina respecto al grupo control. Asimismo, en los pacientes en los que se emplean tratamientos activos, es una estrategia habitual que los clínicos empleen medidas más enérgicas dirigidas a corregir las anemias y trombopenias, con el objetivo de mantener el tratamiento activo el mayor tiempo posible. En los pacientes en los que sólo se utiliza tratamiento de soporte, las transfusiones se reservan para aquellos pacientes que presentan complicaciones derivadas de las anemias y trombopenias (sangrados). Por ello, un mayor número de pacientes requirió soporte transfusional en la cohorte tratada con azacitidina (47 pacientes; 89%) frente a la cohorte control (44 pacientes; 83%). En contra de lo que podíamos esperar, el coste medio por paciente y año derivado de las transfusiones de plaquetas y del soporte transfusional fue significativamente superior en el grupo control (plaquetas: 4.245€; transfusiones: 7.118 €) respecto al grupo tratado con azacitidina (plaquetas: 3.181 €; transfusiones: 6.518 €), lo que puede parecer contradictorio. Para interpretar estas cifras debemos tener en cuenta que la desviación típica, que refleja la presencia de valores extremos, es especialmente elevada en los pacientes del grupo control (14.353€). La mediana del coste anual, que es una medida de tendencia central más estable que la media, fue superior en los pacientes tratados con azacitidina (plaquetas: 751€ por paciente y año; transfusiones: 3.722€ por paciente y año), mientras que en el grupo control la mediana de coste fue inferior (plaquetas: 0€ por paciente y año; transfusiones: 1.043€ por paciente y año).

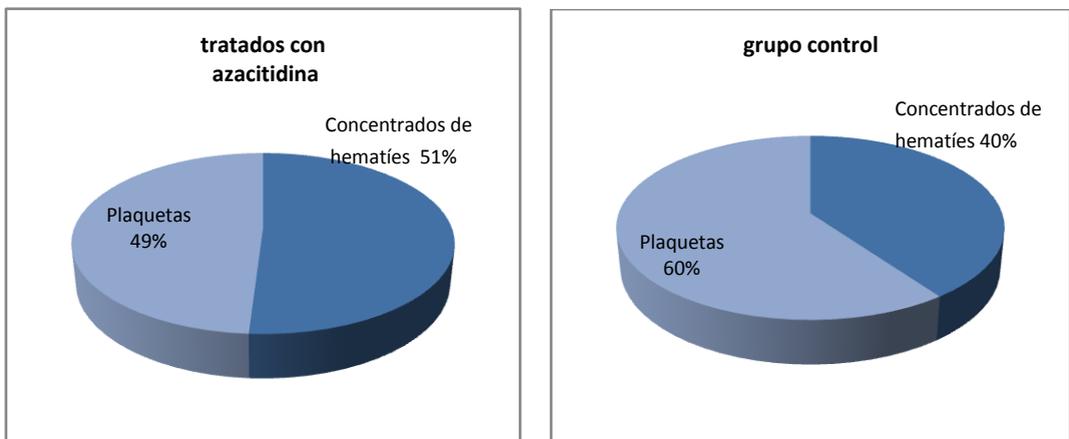
La figura 15 muestra los costes medios por paciente y año de los componentes del soporte transfusional en los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control en la población total estudiada.

Figura 15- Coste medio de los componentes del soporte transfusional por paciente y año en la población total estudiada



En la figura 16 se compara el porcentaje de costes de los componentes del soporte transfusional entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control.

Figura 16- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del soporte transfusional en la población total estudiada



6-RESULTADOS

6.3.3.3- Coste de los recursos hospitalarios en la población total estudiada

El 100% de los pacientes utilizaron algún tipo de recurso hospitalario (consultas, atención en urgencias, estancias por ingreso, sesiones en hospital de día o atención domiciliaria), tanto en el grupo tratado con azacitidina como en el grupo control.

La tabla 21 muestra la utilización y coste de los distintos recursos hospitalarios en la población total estudiada.

Tabla 21- Coste de los recursos hospitalarios en la población total estudiada (€ por paciente y año)

	tratados con azacitidina (n=53)		grupo control (n=53)		valor de p
Tipo de recurso	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
consultas	53	935 (468)	50	419 (379)	<0,001
urgencias	44	546 (685)	43	483 (898)	0,168
estancias	35	7.006 (13.154)	38	11.170 (26.248)	0,982
hospital de día	51	11.520 (7.645)	33	1.336 (1.931)	<0,001
hospitalización a domicilio	19	574 (1.532)	11	117 (340)	0,042
total recursos hospitalarios	53	20.581 (15.883)	53	13.525 (26.630)	<0,001

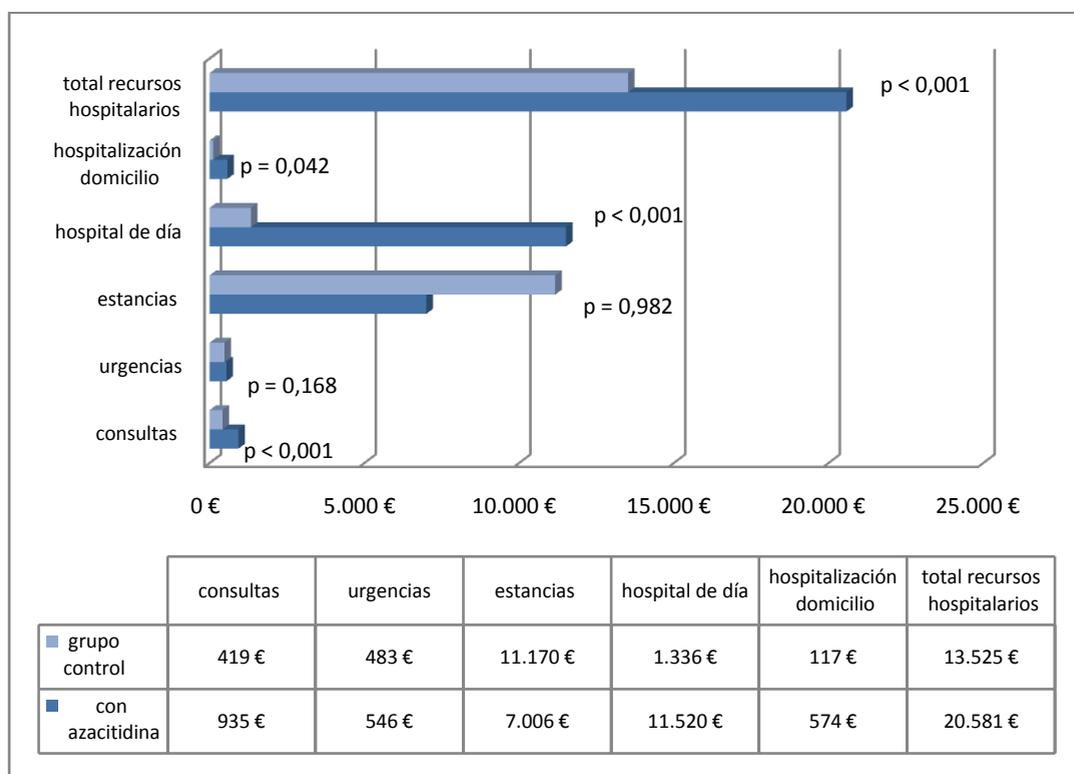
El coste anual medio de recursos hospitalarios fue superior en los pacientes tratados con azacitidina (20.581€ frente a 13.525€, $p<0,001$).

Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron costes anuales medios significativamente superiores respecto al grupo control en los costes asociados a consultas (935€ frente a 419€, $p<0,001$); hospital de día (11.520€ frente a 1.336€, $p<0,001$), la mayor parte del cual (73%) se derivó de la administración de azacitidina que tuvo un coste medio anual de 8.464€; y, de hospitalización a domicilio (574€ frente a 117€, $p=0,042$), la mayor parte del cual (85%) derivó también de la administración de azacitidina, que tuvo un coste medio anual de 492€. El coste anual medio derivado de atención en urgencias fue ligeramente superior en los pacientes tratados con azacitidina, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (546€ frente a 483€, $p=0,168$).

El coste anual medio asociado a estancias por ingreso fue inferior en los pacientes tratados con azacitidina (7.006€ frente a 11.170€). La mediana de coste fue similar en ambos grupos (1.308€ frente a 1.344€). La diferencia de costes por estancias no alcanzó la significación estadística ($p=0,982$). El número de pacientes que requirió ingreso fue ligeramente inferior entre los tratados con azacitidina (35 frente a 38).

La figura 17 muestra la comparación de los costes anuales medios derivados de la utilización de recursos hospitalarios entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control en la población total estudiada.

Figura 17- Distribución del coste medio por paciente y año de los recursos hospitalarios en la población total estudiada



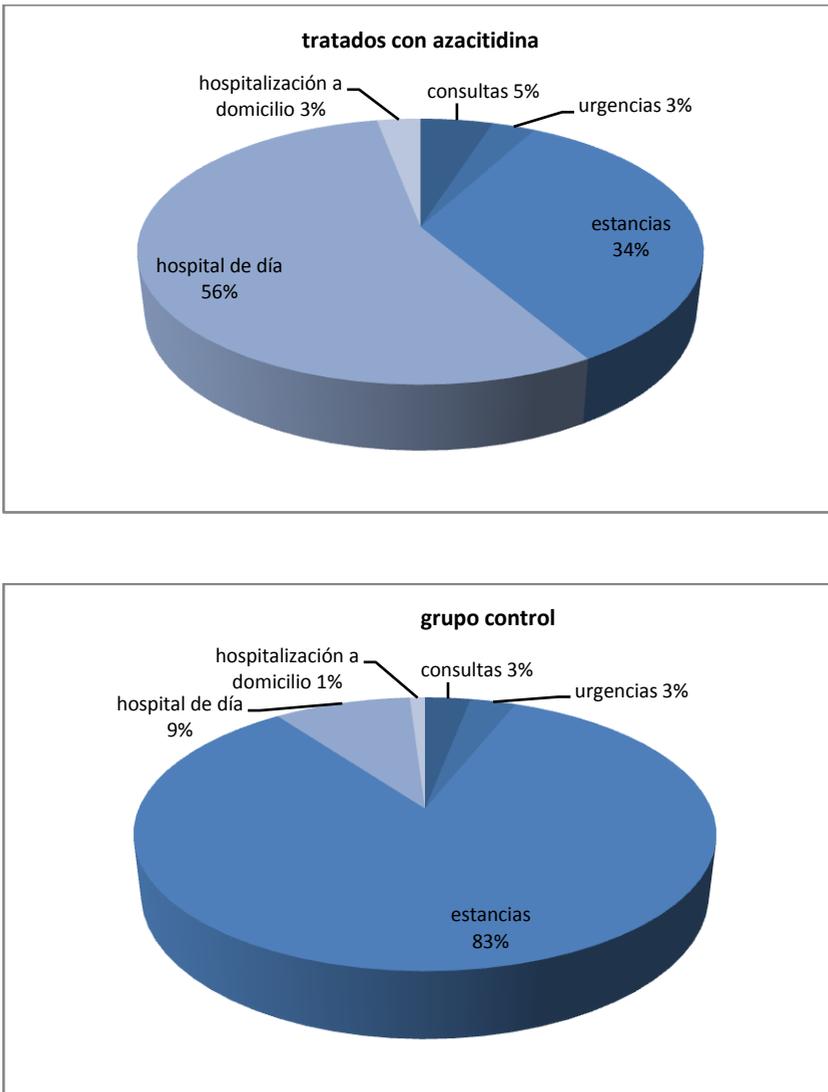
La figura 18 compara el porcentaje del coste de los recursos hospitalarios entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control.

6-RESULTADOS

El mayor porcentaje de costes en el grupo tratado con azacitidina se derivó de las sesiones en hospital de día (56%). En el grupo control este apartado supuso un 9% del coste medio anual de los recursos hospitalarios.

En el grupo control, el mayor porcentaje de costes fue el originado por las estancias (83%), que en el grupo tratado con azacitidina fue de un 34%.

Figura 18- Distribución en porcentaje de los costes de los recursos hospitalarios en la población total estudiada



6.3.3.4- Costes totales en la población total estudiada

En la tabla 22 se resumen los costes medios por paciente y año asociados al tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en la población total estudiada.

Tabla 22- Resumen de costes en la población total estudiada (€ por paciente y año)

Grupos de coste	tratados con azacitidina (n=53)		grupo control (n=53)		valor de p
	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
tratamiento farmacológico	53	20.375 (10.902)	32	2.463 (4.961)	<0,001
transfusiones	47	6.518 (8.464)	44	7.118 (17.553)	0,017
recursos hospitalarios	53	20.581 (15.883)	53	13.525 (26.630)	<0,001
coste total	53	47.474 (27.531)	53	23.106 (40.360)	<0,001

El coste medio total anual fue significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina respecto a los no tratados (47.474€ frente a 23.106€, $p<0,001$).

En ambos grupos el coste principal fue el derivado de los recursos hospitalarios, con un coste medio anual de 20.581€ en los pacientes tratados con azacitidina frente a 13.525€ en el grupo control ($p<0,001$).

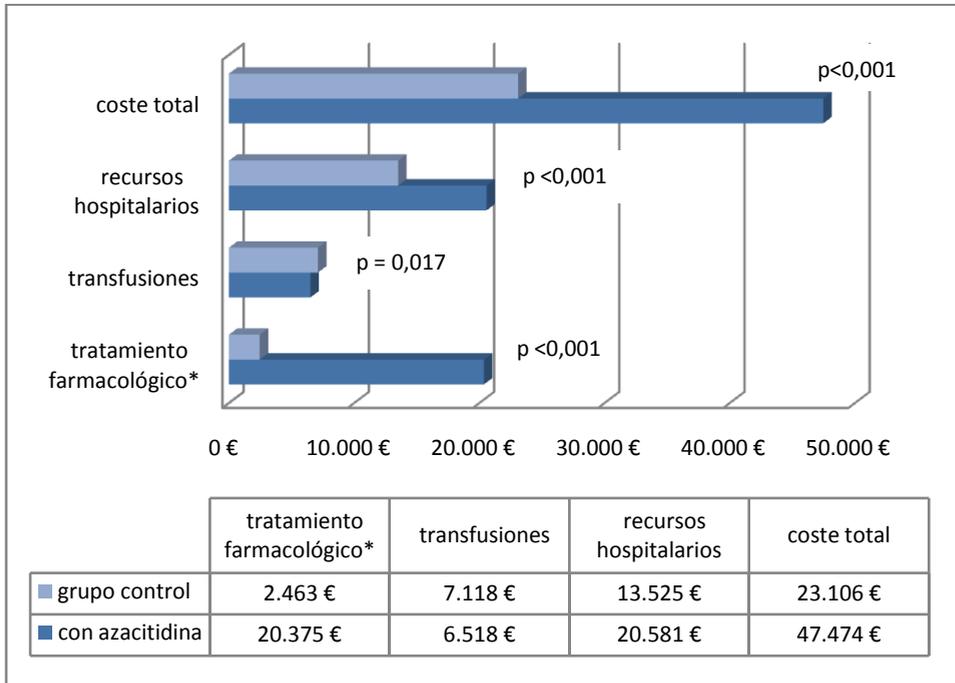
Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron costes medios derivados del tratamiento farmacológico significativamente superiores (20.375€ frente a 2.463€, $p<0,001$), fundamentalmente derivados de azacitidina, que supuso un coste medio anual de 15.713€.

El coste derivado del soporte transfusional fue significativamente inferior (6.518€ frente a 7.118€, $p=0,017$).

La figura 19 muestra la comparación de los componentes de los costes medios totales entre los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados en la población total estudiada.

6-RESULTADOS

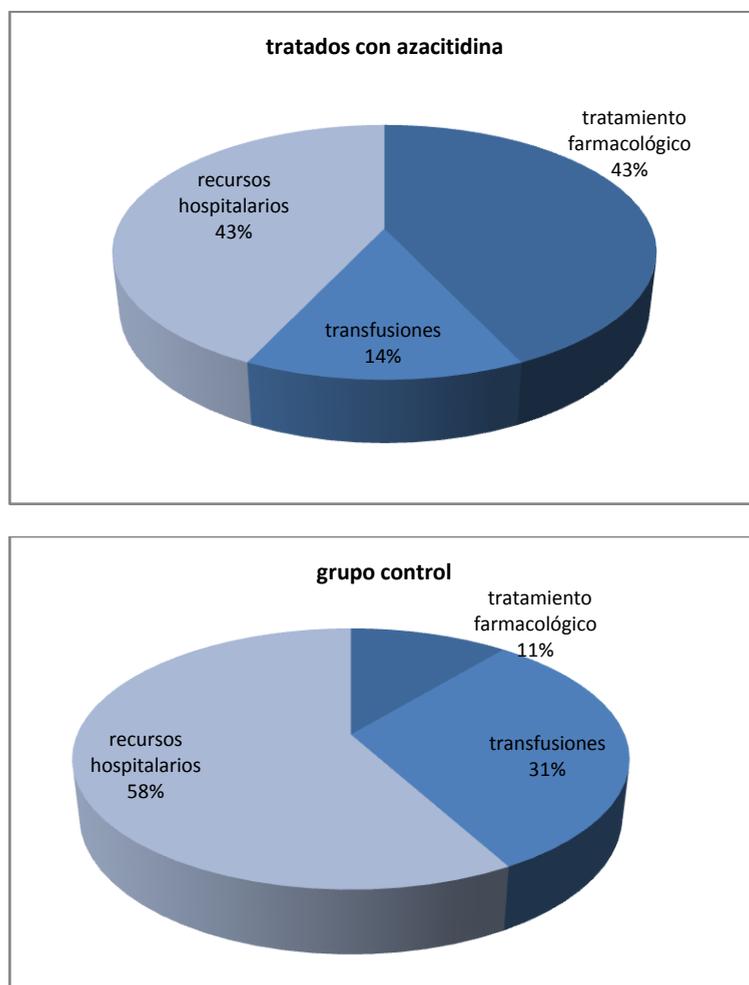
Figura 19- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total en la población total estudiada



*El coste del tratamiento farmacológico incluye el de azacitidina, con un coste medio anual de 15.713€

La figura 20 compara el porcentaje de los componentes de los costes totales entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control en la población total estudiada. En ambos grupos el mayor porcentaje de coste corresponde a la utilización de recursos hospitalarios, que fue de un 43% en el grupo tratado con azacitidina y de un 59% en el grupo control.

Figura 20- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total en la población total estudiada



El coste anual medio directo de azacitidina representó un 33% respecto al total. Al añadir el coste de su administración en hospital de día y en hospitalización a domicilio resultó un coste medio anual de 24.669€, lo que supuso un 52% respecto al coste total anual medio de 47.474€ en la población total estudiada.

6.3.4- Relación coste-efectividad en la población total estudiada

Los costes anuales medios en los pacientes tratados con azacitidina fueron superiores a los costes del grupo control. En consecuencia, la diferencia de costes medios fue de signo positivo.

La media restringida de supervivencia fue de 59,6 meses en el grupo tratado con azactidina, frente a 65,2 meses en el grupo control, y por tanto la diferencia de medias tuvo signo negativo.

Como se ha comentado en el capítulo de metodología, la RCEI es el cociente entre la diferencia de costes y la diferencia de efectividad, que en este estudio se mide en términos de supervivencia. En la población total estudiada, con un numerador de signo positivo y un denominador de signo negativo, se obtiene una RCEI basada en los valores medios de signo negativo.

De forma análoga, las medianas de los costes anuales por paciente fueron superiores en los pacientes tratados con azacitidina, mientras que la mediana de supervivencia fue inferior (23,2 meses frente a 32,1). También en este caso el numerador de la RCEI es de signo positivo y el denominador negativo, y por tanto el valor de la RCEI basado en las medianas es de signo negativo.

Puesto que tanto en el análisis basado en las medias como el basado en las medianas se obtiene un resultado de la RCEI de signo negativo podemos concluir que, en la población total estudiada, azacitidina no presenta una mejor relación coste-efectividad en términos de supervivencia respecto al tratamiento de soporte; expresión que, en adelante, se simplifica a "opción menos coste-efectiva", utilizada habitualmente.

6.3.5- Coste por respuesta en la población total estudiada

La diferencia entre el coste medio anual de los pacientes tratados con azacitidina y el coste medio anual de los pacientes del grupo control es de 24.368 €.

Entre los 53 pacientes tratados con azacitidina, se obtuvo respuesta hematológica y/o medular en 30.

El coste medio de obtener una respuesta fue por tanto de 43.050€ por paciente y año en la población total estudiada.

6.4- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO SEGÚN RIESGO IPSS: SUBGRUPO DE ALTO RIESGO/INTERMEDIO-2

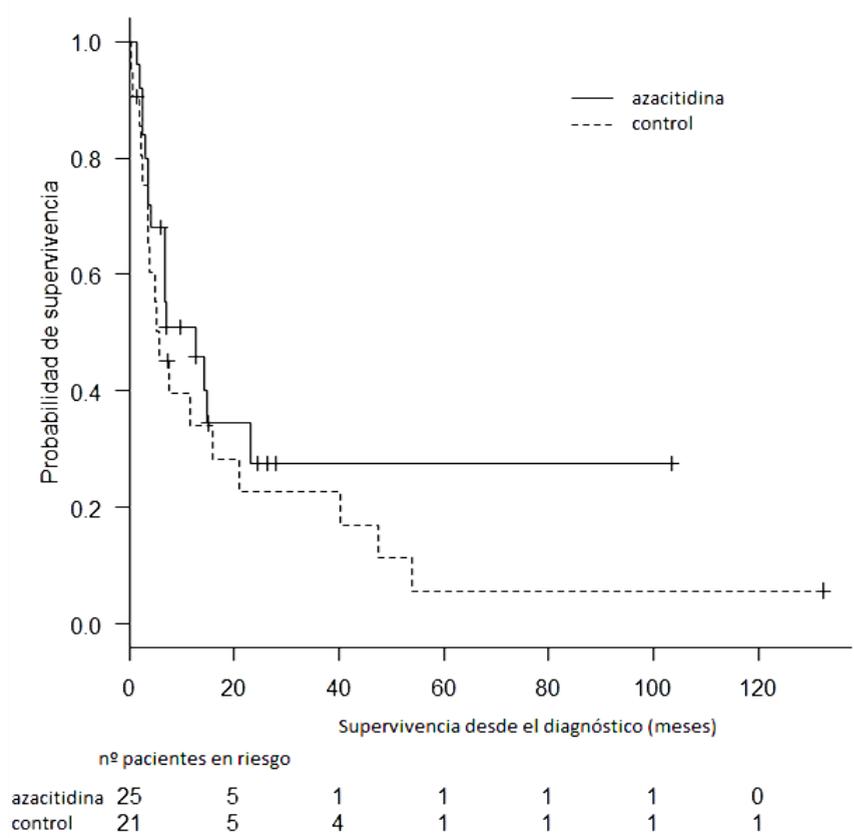
Para estudiar la relación coste-efectividad en el subgrupo de pacientes de alto riesgo/intermedio-2, se compararon los resultados obtenidos en los pacientes tratados con azacitidina (n=25) frente al grupo control formado por los que recibieron únicamente tratamiento de soporte (n=21).

6.4.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

En el grupo de pacientes de alto riesgo/intermedio-2 tratados con azacitidina, (mediana de seguimiento de 7,1 meses) la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 12,7 meses (IC95%:2,8-22,7). En los pacientes que no recibieron azacitidina, (mediana de seguimiento de 5,2 meses) la mediana de supervivencia fue de 5,6 meses (IC95%:2,1-9,2),. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas *log-rank*, *Beslow* y *Tarone-Ware* ($p=0,346$; $0,355$ y $0,362$ respectivamente).

La figura 21 muestra las curvas de supervivencia del grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

Figura 21- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2



El *hazard ratio* fue de 0,721 (IC95%:0,363-1,430; $p=0,349$) en los pacientes tratados con azacitidina frente a los del grupo control. El cálculo y representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control mostró entrecruzamiento de las líneas. Por tanto no se mantiene constante la proporcionalidad de riesgos a lo largo del tiempo entre ambos grupos, condición necesaria para que la estimación de la diferencia de supervivencias entre los grupos de tratamiento y control mediante el *hazard ratio* sea correcta. Las RMST, calculadas con un seguimiento restringido hasta los 100 meses, fueron de 33,5 meses (IC95%: 15,2-51,9) y de 18,6 meses (IC95%: 6,9-30,3) en el grupo control. Los intervalos de confianza se solaparon entre ambos grupos, y no se alcanzó significación estadística en la diferencia entre ambas medias restringidas ($p=0,178$).

Los resultados del análisis de supervivencia se resumen en la tabla 23.

Tabla 23- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)

	tratados con azacitidina (n=25)	grupo control (n=21)
mediana de seguimiento	7,1 meses	5,2 meses
nº muertes (%)	16 (64%)	18 (86%)
mediana de supervivencia (IC95%)	12,7 meses (2,8-22,7)	5,6 meses (2,1-9,2)
<i>p</i> (log-rank/Beslow/Tarone-Ware)	0,346 / 0,355 / 0,362	
Hazard Ratio (IC95%); <i>p</i> (prueba de Wald)	0,721 (0,363-1,430) <i>p</i> =0,349	
media restringida de supervivencia* (IC95%)	33,5 meses (15,2-51,9)	18,6 meses (6,9-30,3)
<i>p</i> (prueba estándar RMST)	<i>p</i> = 0,178	
RMST: media restringida de supervivencia		
* seguimiento restringido a 100 meses		

Las variables con posible influencia sobre la supervivencia se analizaron mediante la regresión de Cox, y la tabla 24 muestra los resultados del análisis univariante. El análisis multivariante sólo seleccionó la variable correspondiente a la comorbilidad, que refleja un incremento de riesgo de 2,435 (IC95%: 1,609-4,409) en los pacientes con una puntuación igual o superior a 2 en la escala de Charlson abreviada respecto a los pacientes con una puntuación inferior.

6-RESULTADOS

Tabla 24- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,013	0,974-1,054	0,512
Sexo			
Varón	1		
Mujer	1,251	0,625-2,505	0,527
Riesgo según IPSS			
bajo riesgo/intermedio-1		no procede	
alto riesgo/intermedio-2			
Comorbilidades*			
puntuación 0 -1	1		
puntuación 2 ó superior	2,435	0,973-6,094	0,057
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	1,866	0,758-4,590	0,175
Tratamiento con azacitidina			
No	1		
Sí	0,721	0,363-1,430	0,349
Tratamiento con eritropoyetina			
No	1		
Sí	0,631	0,148-2,696	0,534

*Comorbilidades según escala de Charlson abreviada ((Abellán G et al., 2007)

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score System*)

IC95%: intervalo de confianza 95%

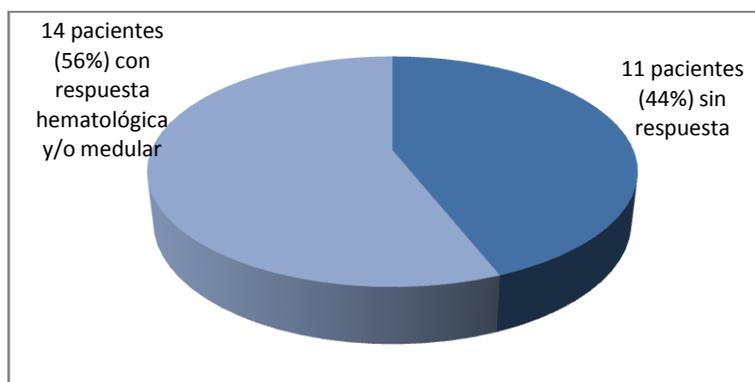
6.4.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

En el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2 tratado con azacitidina (n=25) un total de 14 pacientes (56%) alcanzaron algún tipo de respuesta (hematológica y/o medular) tras 4 – 6 ciclos de tratamiento.

En el grupo control (n=21) no se valoró la respuesta, ya que los pacientes recibieron exclusivamente tratamiento de soporte.

En la figura 22 se representan los porcentajes de pacientes según la respuesta a azacitidina.

Figura 22- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)



6.4.3- Análisis de costes en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

Se describen los costes medios totales por paciente y año asociados al tratamiento de los pacientes del subgrupo de alto riesgo/intermedio-2. Para simplificar la exposición de los resultados y centrarla en los aspectos más relevantes, se describe únicamente el apartado referente al resumen de los costes totales. Se ha optado por soslayar la descripción detallada de los costes correspondientes a tratamiento farmacológico, soporte transfusional y recursos hospitalarios, que siguen un patrón similar al descrito para la población total estudiada.

6.4.3.1- Costes totales en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

En la tabla 25 se resumen los costes medios totales por paciente y año asociados al tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

Tabla 25- Resumen de costes en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2 (€ por paciente y año)

Grupos de coste	tratados con azacitidina (n=25)		grupo control (n=21)		valor de p
	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
tratamiento farmacológico	25	23.674 (12.253) (5.297)	7	368 (1.024)	<0,001
transfusiones	21	10.162 (11.047)	19	13.443 (24.717)	0,589
recursos hospitalarios	25	30.619 (17.402)	21	26.323 (27.115)	0,019
coste total	25	64.455 (28.656)	21	40.134 (55.989)	0,003

El coste medio total anual fue significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina respecto al grupo control (64.455€ frente a 40.134€, $p=0,003$).

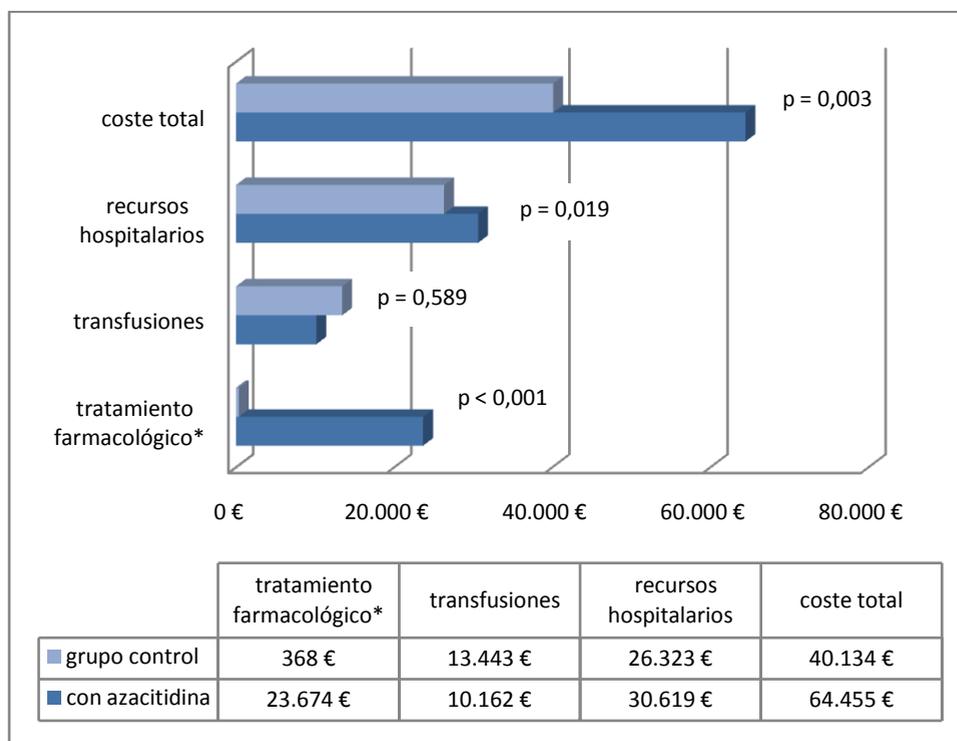
En ambos grupos el coste principal fue el derivado de los recursos hospitalarios, con un coste medio anual de 30.619€ en los pacientes tratados con azacitidina frente a 26.323€ en el grupo control ($p=0,019$).

Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron costes medios derivados del tratamiento farmacológico significativamente superiores (23.674€ frente a 368€, $p<0,001$), fundamentalmente derivados de azacitidina, que supuso un coste medio anual de 21.643€.

El coste derivado del soporte transfusional fue inferior en los pacientes tratados con azacitidina, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (10.162€ frente a 13.4438€, $p=0,589$).

La figura 23 muestra la comparación de los componentes de los costes medios totales entre los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

Figura 23- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)

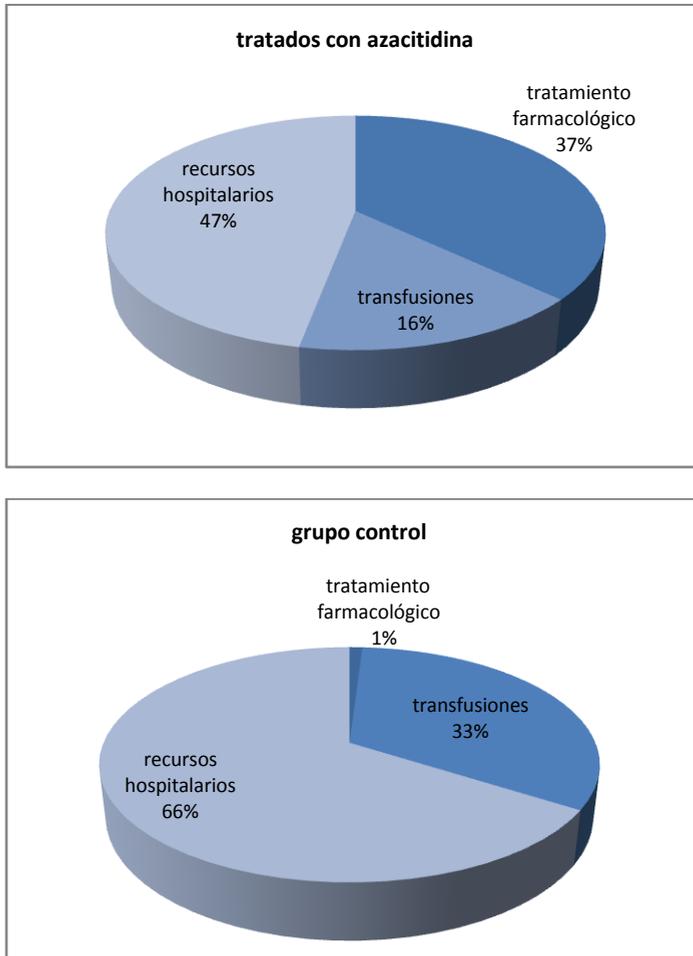


*El coste del tratamiento farmacológico incluye el de azacitidina, con un coste medio anual de 21.643€

La figura 24 compara el porcentaje de los componentes de los costes totales entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

6-RESULTADOS

Figura 24- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)



En ambos grupos el mayor porcentaje de coste corresponde a la utilización de recursos hospitalarios, que fue de un 47% en el grupo tratado con azacitidina y de un 66% en el grupo control.

El coste anual medio directo de azacitidina representó un 34% respecto al total. Al añadir el coste de su administración en hospital de día y en hospitalización a domicilio resultó un coste medio anual de 33.766€, lo que supuso un 52% respecto al coste total anual medio de 64.455€ en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

6.4.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

A continuación se detallan los resultados del análisis coste-efectividad basados en las medias y en las medianas de coste y de efectividad en términos de supervivencia, en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

6.4.4.1- Relación coste-efectividad basada en los valores medios de coste y supervivencia, en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

La RCEI basada en los valores medios se expresa matemáticamente como la razón ente las diferencias de los costes medios y las diferencias en las medias de efectividad entre la cohorte de pacientes tratados con azacitidina y la cohorte control. Puesto que ambas cohortes contienen datos censurados, para el cálculo del coste medio se ha utilizado el estimador ponderado propuesto por Bang y Tsiatis en 2000, descrito en el capítulo de metodología. Como medida de efectividad se ha utilizado la media restringida de supervivencia.

La estimación de la relación coste-efectividad incremental basada en los valores medios fue de 16.812 €/AVG. Para calcular el intervalo de confianza de la RCEI se utilizó la técnica de remuestreo repetitivo con reemplazo (*bootstrap*) para generar 25.000 series de muestras, para las que se calcularon los costes y supervivencias medios y se obtuvo la RCEI para las 25.000 repeticiones. El *bootstrap* se utilizó también para calcular los intervalos de confianza del estimador del coste medio y de las RMST. La tabla 26 resume los resultados obtenidos para la relación coste-efectividad incremental basada en los valores medios de coste y efectividad.

Tabla 26- Relación coste-efectividad incremental basada en las medias (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)

	tratados con azacitidina (n=25)	grupo control (n=21)
estimador ponderado del coste medio	31.333 € (IC95%: 17.748; 45.983 €)	10.387 € (IC95%: 5.860; 15.692 €)
diferencia de costes	20.946 € (IC95%: 6.293; 36.381 €)	
RMST*	33,5 meses (IC95%: 15,2; 51,9 meses)	18,6 meses (IC95%: 6,9; 30,3 meses)
diferencia de RMST	14,9 meses (IC95%: -7,0; 37,1 meses)	
relación coste-efectividad incremental	16.812 €/AVG (IC95%: 2.591; -47.133 €/AVG)	

RMST: media restringida de supervivencia

AVG: año de vida ganado

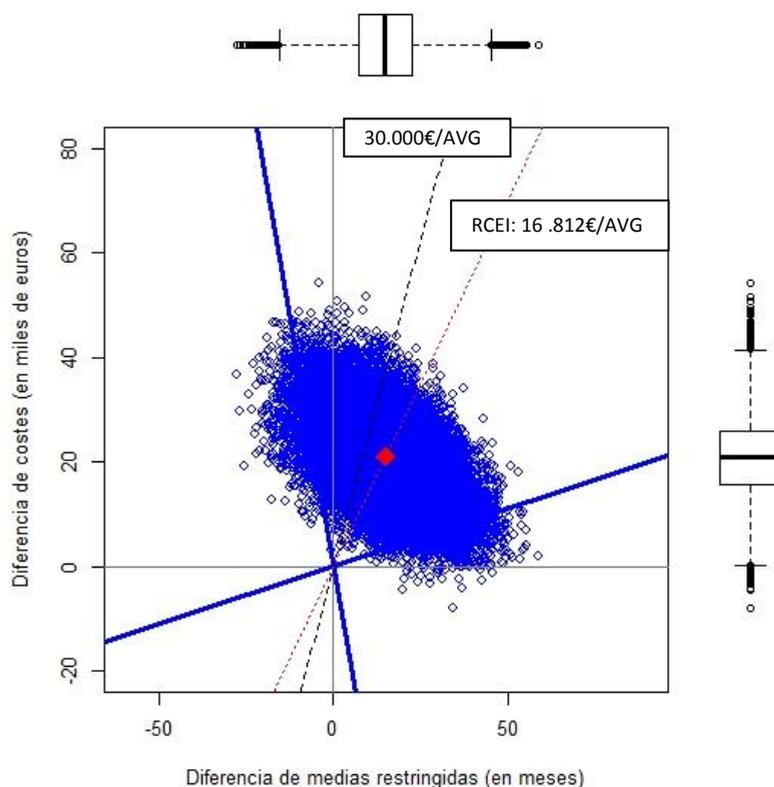
*seguimiento restringido hasta 100 meses

6-RESULTADOS

El valor obtenido para la RCEI, de 16.812 €/AVG (IC95%:2.591; -47.133 €/AVG), nos indica que, con el análisis basado en las medias, azacitidina es una opción coste-efectiva en términos de supervivencia en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2. La amplitud del intervalo de confianza y el hecho de que los límites sean de signo positivo y negativo nos da una medida de la incertidumbre asociada a esta conclusión.

El estudio de la distribución en el plano coste-efectividad de las 25.000 réplicas de diferencias de coste y efectividad obtenidas mediante remuestreo permite valorar en qué medida los valores obtenidos se sitúan entre los límites habitualmente aceptados de coste-efectividad. En la figura 25 se representan las 25.000 réplicas *bootstrap* obtenidas en el análisis basado en las medias. Las líneas azules definen los intervalos de confianza al 95% de la relación coste-efectividad. El punto rojo central muestra la estimación puntual de la RCEI. La línea azul discontinua muestra el valor umbral de 30.000 €/AVG, habitualmente aceptado en el sistema sanitario público español para considerar una intervención en salud como coste-efectiva (Sacristán J.A. et al., 2002). En los márgenes se representan los diagramas de cajas para las diferencias de las medias restringidas de supervivencia (en el eje de abscisas), y las diferencias de los estimadores de costes medios (en el eje de ordenadas).

Figura 25- Distribución en el plano de los valores de coste-efectividad incrementales, basados en las medias, de azacitidina respecto al tratamiento de soporte (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)



El valor de RCEI (punto rojo central) está expresado en € por año de vida ganado. Línea azul discontinua: umbral de coste efectividad aceptado (30.000€/AVG; Sacristán J.A. et al., 2002); líneas azules continuas: límites del IC95% para la estimación de la RCEI; diagrama de cajas a la derecha: diferencias en los estimadores de costes medios; diagrama de cajas superior: diferencias en las RMST

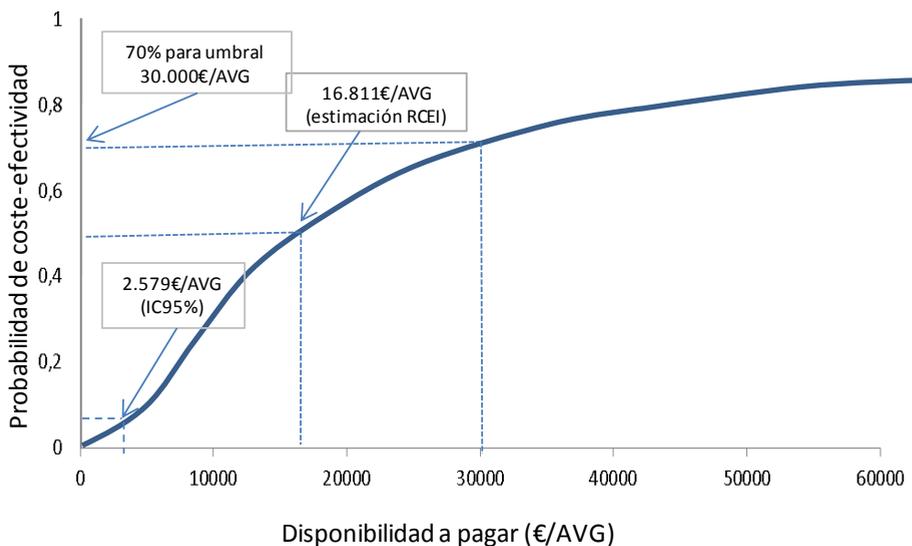
AVG: año de vida ganado; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RCEI: relación coste-efectividad incremental; RMST: media restringida de supervivencia

El 91% de los valores se sitúan en el cuadrante I, que muestra los puntos en que los costes asociados a azacitidina se corresponden con una supervivencia superior respecto al grupo control. El 68% de los valores se sitúa entre los límites de coste-efectividad habitualmente aceptados (0-30.000 €/AVG).

6-RESULTADOS

A partir de las réplicas *bootstrap* se ha obtenido una estimación de la curva de aceptabilidad coste-efectividad, que se representa en la figura 26.

Figura 26- Curva de aceptabilidad del tratamiento con azacitidina en pacientes de alto riesgo/intermedio-2.



AVG: año de vida ganado; RCEI: relación coste-efectividad incremental

Esta curva permite ver las probabilidades de que el tratamiento con azacitidina sea coste-efectivo con diferentes valores de umbral de aceptabilidad. Para el valor umbral de 30.000 €/AVG la probabilidad de que el tratamiento con azacitidina sea coste-efectivo es cercana al 70%. La estimación puntual del RCEI, de 16.811 €/AVG, se corresponde al 50% de probabilidad de que la estimación sea eficiente. El límite inferior del IC95% es de 2.579 €/AVG, y el límite superior del IC95% no está delimitado en la curva, ya que tiene signo negativo.

6.4.4.2- Relación coste-efectividad basada en las medianas de coste y supervivencia, en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

Siguiendo un procedimiento análogo al utilizado en el análisis basado en las medias, se ha calculado la RCEI en base a las estimaciones Kaplan-Meier de las medianas de coste y de supervivencia.

La tabla 27 muestra los resultados del análisis coste-efectividad incremental basado en las medianas en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

Tabla 27- Relación coste-efectividad incremental basada en las medianas (subgrupo de alto riesgo/intermedio-2)

	tratados con azacitidina (n=25)	grupo control (n=21)
mediana de costes	59.328 € (IC95%: 25.687; 76.376 €)	11.908 € (IC95%: 2.922; 15.612 €)
diferencia de costes	47.420 € (IC95%: 18.949; 69.638 €)	
mediana de supervivencia	12,75 meses (IC95%: 4,11; 23,2 meses)	5,6 meses (IC95%: 3,7; 15,8 meses)
diferencia de medianas	7,1 meses (IC95%: -9,0; 19,3 meses)	
relación coste-efectividad incremental	79.809 €/AVG (IC95%: 34.053; -45.025 €/AVG)	

AVG: año de vida ganado

La relación coste-efectividad incremental basada en las medianas arroja un resultado de 79.809 €/AVG (IC95%: 34.053; -45.025 €/AVG). La distribución de los valores en el plano coste-efectividad sitúa un 79% en el cuadrante I, que incluye los puntos en que los costes asociados a azacitidina se corresponden con una supervivencia superior. Asumiendo el valor límite de 30.000 € por año de vida ganado como el valor aceptado en el sistema sanitario público español para considerar una intervención en salud como coste-efectiva (Sacristán J.A. et al., 2002), observamos que sólo el 2,0% de los remuestreos se sitúa entre los límites de coste-efectividad aceptables (0-30.000 € por AVG o por AVAC).

6.4.4.3- Resumen del análisis coste-efectividad en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

El análisis coste-efectividad basado en las medias ofrece un resultado positivo, e inferior al límite habitualmente aceptado de 30.000 euros por año de vida ganado, y los valores se sitúan mayoritariamente en el cuadrante I del plano.

En el análisis basado en las medianas, el valor de la RCEI también ofrece un resultado positivo, y un porcentaje mayoritario de los valores se sitúa en el cuadrante I, que incluye los puntos en que los costes asociados a azacitidina se corresponden con una supervivencia superior a la del grupo control. No obstante, el valor de RCEI obtenido supera ampliamente el límite habitualmente aceptado en el sistema sanitario público español para considerar una intervención en salud como coste-efectiva.

6-RESULTADOS

Los resultados de ambos análisis apuntan a que azacitidina se puede considerar una opción coste-efectiva en términos de supervivencia frente al tratamiento de soporte en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2, si bien la amplitud de los intervalos de confianza y el elevado valor obtenido para el RCEI basado en las medianas nos indica la incertidumbre asociada a esta conclusión.

6.4.5- Coste por respuesta en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2

La diferencia entre el coste medio anual de los pacientes tratados con azacitidina y el coste medio anual de los pacientes del grupo control es de 24.321 €.

Entre los 25 pacientes tratados con azacitidina, se obtuvo respuesta hematológica y/o medular en 14.

El coste medio de obtener una respuesta fue por tanto de 43.430€ por paciente y año en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2.

6.5- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO SEGÚN RIESGO IPSS: SUBGRUPO DE BAJO RIESGO/INTERMEDIO-1

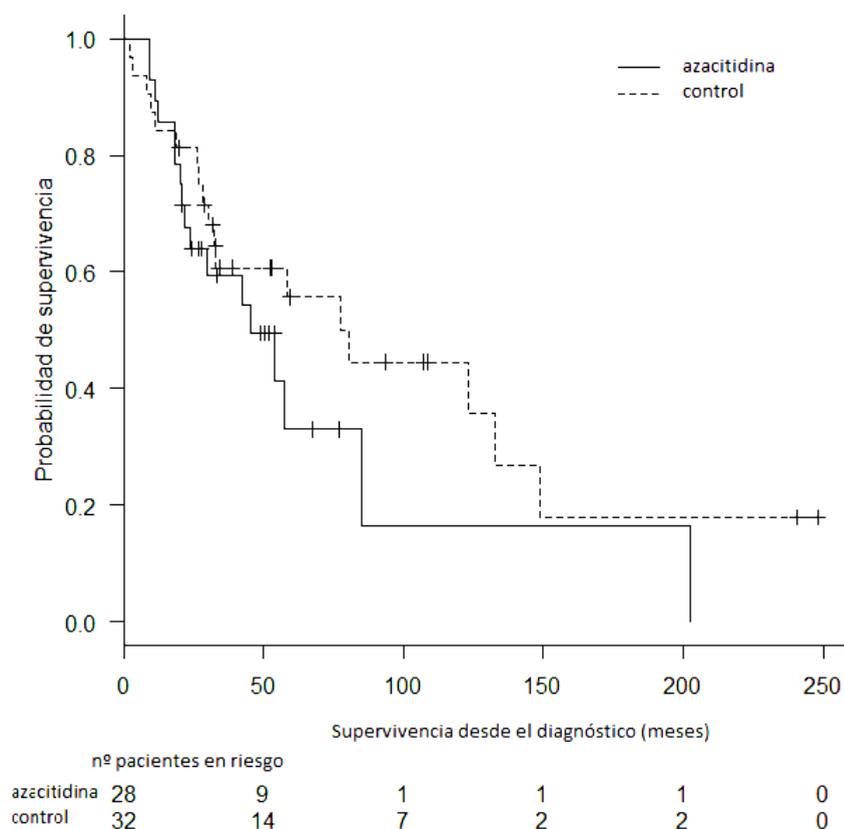
Para estudiar la relación coste-efectividad en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo/intermedio-1, se compararon los resultados obtenidos en los pacientes tratados con azacitidina (n=28) frente al grupo control formado por los que recibieron únicamente tratamiento de soporte (n=32).

6.5.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1

En el grupo de pacientes de bajo riesgo/intermedio-1 tratados con azacitidina, (mediana de seguimiento de 28,8 meses) la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 45,5 meses (IC95%:18,9-72,2). En los pacientes que no recibieron azacitidina, (mediana de seguimiento de 34,5 meses) la mediana de supervivencia fue de 80,5 meses (IC95%:39,9-121,0). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas *log-rank*, *Beslow* y *Tarone-Ware* ($p=0,220$; 0,416 y 0,316 respectivamente).

La figura 27 muestra las curvas de supervivencia del grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.

Figura 27- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1



El *hazard ratio* fue de 1,528 (IC95%:0,773-3,020; $p=0,223$) en los pacientes tratados con azacitidina frente a los del grupo control. El cálculo y representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control mostró entrecruzamiento de las líneas. Por tanto, no se mantiene constante la proporcionalidad de riesgos a lo largo del tiempo entre ambos, condición necesaria para que la estimación de la diferencia de supervivencia entre los grupos de tratamiento y control mediante el *hazard ratio* sea correcta. Las RMST, calculadas con un seguimiento restringido hasta 202 meses, fueron 68,3 meses (IC95%: 31,9-104,6) y de 99,7 meses (IC95%:63,6-120,0) en el grupo control. Los intervalos de confianza se solaparon entre ambos grupos, y no se alcanzó significación estadística en la diferencia entre ambas medias restringidas ($p=0,323$).

6-RESULTADOS

Los resultados del análisis de supervivencia se resumen en la tabla 28.

**Tabla 28- Supervivencia global desde el diagnóstico
(subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)**

	tratados con azacitidina (n=28)	grupo control (n=32)
mediana de seguimiento	28,8 meses	34,5 meses
nº muertes (%)	17 (61%)	18 (56%)
mediana de supervivencia (IC95%)	45,5 meses (18,9-72,2)	80,5 meses (39,9-121,0)
<i>p</i> (log-rank/Beslow/Tarone-Ware)	0,220 / 0,416 / 0,316	
Hazard Ratio (IC95%) <i>p</i> (prueba de Wald)	1,528 (0,773-3,020) <i>p</i> = 0,223	
media restringida de supervivencia* (IC95%)	68,3 meses (31,9-104,6)	91,6 meses (63,1-120,0)
<i>p</i> (prueba estándar RMST)	<i>p</i> = 0,323	
RMST: media restringida de supervivencia		
*seguimiento restringido a 202 meses		

Las variables con posible influencia sobre la supervivencia se analizaron mediante la regresión de Cox, y la tabla 29 muestra los resultados del análisis univariante. El análisis multivariante sólo seleccionó la variable correspondiente a la edad, que refleja un incremento del riesgo de 1,124 (1,065-1,186) por cada año de edad.

Tabla 29- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,124	1,065-1,186	<0,001
Sexo			
Varón	1		
Mujer	1,251	0,625-2,505	0,527
Riesgo según IPSS			
bajo riesgo/intermedio-1			
alto riesgo/intermedio-2		no procede	
Comorbilidades*			
puntuación 0 -1	1		
puntuación 2 ó superior	1,154	0,529-2,516	0,719
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	1,986	1,002-3,937	0,049
Tratamiento con azacitidina			
No	1		
Sí	1,528	0,773-3,020	0,223
Tratamiento con eritropoyetina			
No	1		
Sí	0,629	0,286-1,384	0,249

*Comorbilidades según escala de Charlson abreviada ((Abellán G et al., 2007)

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score System*)

IC95%: intervalo de confianza 95%

6.5.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1

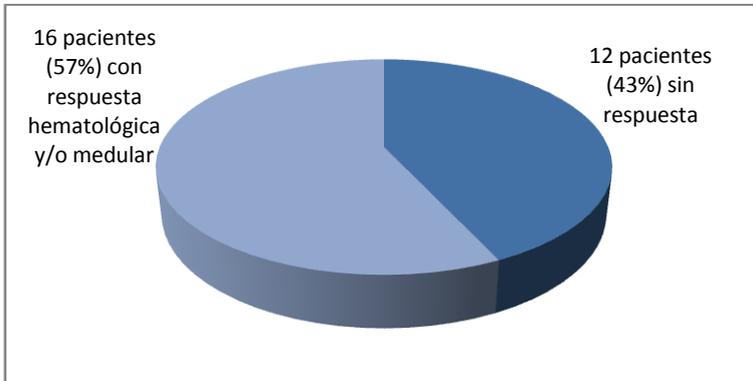
En el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1 tratado con azacitidina (n=28) un total de 16 pacientes (57%) alcanzaron algún tipo de respuesta (hematológica y/o medular) tras 4 – 6 ciclos de tratamiento.

En el grupo control (n=32) no se valoró la respuesta, ya que los pacientes recibieron exclusivamente tratamiento de soporte.

En la figura 28 se representan los porcentajes de pacientes según la respuesta a azacitidina.

6-RESULTADOS

Figura 28- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)



6.5.3- Análisis de costes en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1

Se describen los costes medios totales por paciente y año asociados al tratamiento de los pacientes del subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1. Para simplificar la exposición de los resultados y centrarla en los aspectos más relevantes, se describe únicamente el apartado referente al resumen de los costes totales. Se ha optado por soslayar la descripción detallada de los costes correspondientes a tratamiento farmacológico, soporte transfusional y recursos hospitalarios, que siguen un patrón similar al descrito para la población total estudiada.

6.5.3.1- Costes totales en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1

En la tabla 30 se resumen los costes medios totales por paciente y año asociados al tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.

Tabla 30- Resumen de costes en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1 (€ por paciente y año)

	tratados con azacitidina (n=28)		grupo control (n=32)		valor de p
Grupos de coste	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
tratamiento farmacológico	28	17.429 (8.740)	25	3.839 (5.974)	<0,001
transfusiones	26	3.264 (2.497)	25	2.968 (8.818)	0,005
recursos hospitalarios	28	11.619 (6.332)	32	5.126 (10.821)	<0,001
coste total	28	32.312 (14.982)	32	11.933 (19.611)	<0,001

El coste medio total anual fue significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina respecto al grupo control (32.312€ frente a 11.933€, $p<0,001$).

En ambos grupos los recursos hospitalarios fueron uno de los principales componentes del coste, que fue de 11.619€ anuales en los pacientes tratados con azacitidina frente a 5.126€ en el grupo control ($p<0,001$).

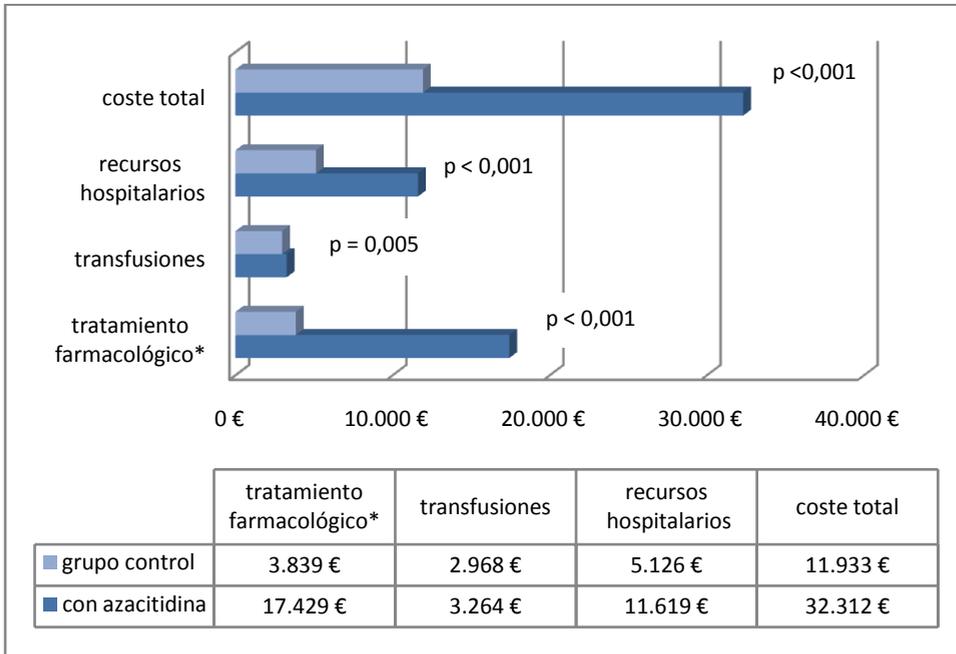
Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron costes medios derivados del tratamiento farmacológico significativamente superiores (7.010€ frente a 3.839€, $p=0,035$), fundamentalmente derivados de azacitidina, que supuso un coste medio anual de 10.419€.

El coste derivado del soporte transfusional fue significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina (3.264€ frente a 2.968€, $p=0,005$).

La figura 29 muestra la comparación de los componentes de los costes medios totales entre los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.

6-RESULTADOS

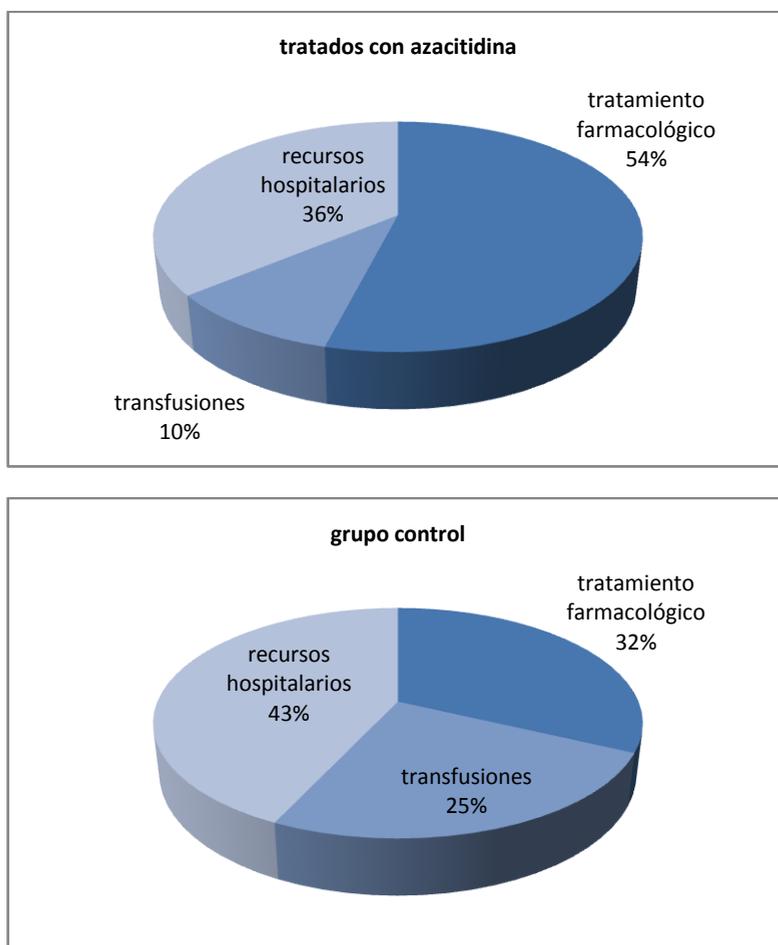
Figura 29- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)



*El coste del tratamiento farmacológico incluye el de azacitidina, con un coste medio anual de 10.419€

La figura 30 compara el porcentaje de los componentes de los costes totales entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control en en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.

Figura 30- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1)



En ambos grupos un elevado porcentaje del coste corresponde a la utilización de recursos hospitalarios, que fue de un 36% en el grupo tratado con azacitidina y de un 43% en el grupo control.

El coste anual medio directo de azacitidina representó un 32% respecto al total. Al añadir el coste de su administración en hospital de día y hospitalización a domicilio resultó un coste medio anual de 16.546€, lo que supuso un 51% respecto al coste total anual medio de 32.312€ en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.

6.5.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1

Los costes anuales medios en los pacientes tratados con azacitidina fueron superiores a los costes del grupo control. En consecuencia, la diferencia de costes medios fue de signo positivo.

La media restringida de supervivencia fue de 68,3 meses en el grupo tratado con azacitidina, frente a 91,6 meses en el grupo control, y por tanto la diferencia de medias también tuvo signo negativo.

Como se ha comentado en el capítulo de metodología, la RCEI es el cociente entre la diferencia de costes y la diferencia de efectividad, que en este estudio se mide en términos de supervivencia. En el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1, con un numerador de signo positivo y un denominador de signo negativo, se obtiene una RCEI basada en los valores medios de signo negativo.

De forma análoga, las medianas de los costes anuales por paciente fueron superiores en los pacientes tratados con azacitidina, mientras que la mediana de supervivencia es inferior (45,5 meses frente a 80,5). También en este caso el numerador de la RCEI tiene signo positivo y el denominador negativo, y por tanto el valor de la RCEI basado en las medianas tiene signo negativo.

Puesto que tanto el análisis basado en las medias como el basado en las medianas el resultado de la RCEI es de signo negativo podemos concluir que azacitidina es una opción menos coste-efectiva que el tratamiento de soporte, en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1.

6.5.5- Coste por respuesta en el subgrupo de bajo riesgo/intermedio-1

La diferencia entre el coste medio anual de los pacientes tratados con azacitidina y el coste medio anual de los pacientes del grupo control es de 20.379€.

Entre los 28 pacientes tratados con azacitidina, se obtuvo respuesta hematológica y/o medular en 16.

El coste medio de obtener una respuesta fue por tanto de 35.663€ por paciente y año en los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1.

6.6- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO POR EDAD: SUBGRUPO DE EDAD ≥ 75 AÑOS

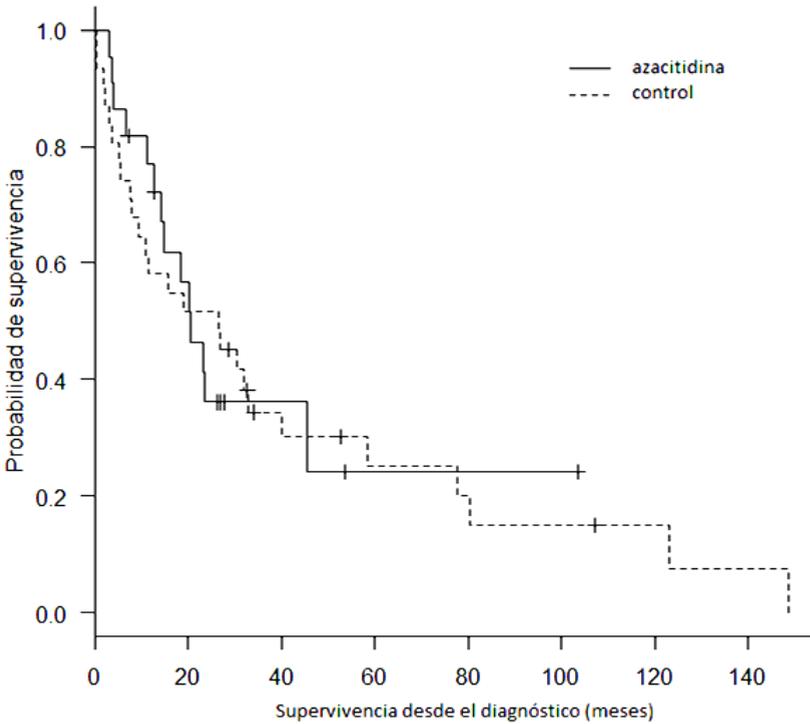
Para estudiar la relación coste-efectividad en el subgrupo de edad ≥ 75 años, se compararon los resultados obtenidos en los pacientes tratados con azacitidina (n=22) frente al grupo control formado por los que recibieron únicamente tratamiento de soporte (n=31).

6.6.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de edad ≥ 75 años

En el grupo de pacientes de edad ≥ 75 años tratados con azacitidina, (mediana de seguimiento de 19.4 meses) la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 20,5 meses (IC95%:13,9-27,2). En los pacientes que no recibieron azacitidina, (mediana de seguimiento de 26,5 meses) la mediana de supervivencia fue de 26,5 meses (IC95%: 6,3-46,6). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas *log-rank*, *Beslow* y *Tarone-Ware* ($p=0,939 / 0,712 / 0,842$ respectivamente).

La figura 31 muestra las curvas de supervivencia del grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de edad ≥ 75 años.

Figura 31- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de edad ≥ 75 años



nº pacientes en riesgo

azacitidina	22	11	3	1	1	1	0	0
control	31	16	8	5	4	3	2	1

El *hazard ratio* fue de 0,974 (IC95%:0,497-1,908; $p=0,939$) en los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados. El cálculo y representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control mostró entrecruzamiento de las líneas. Por tanto no se mantiene constante la proporcionalidad de riesgos a lo largo del tiempo entre ambos grupos, condición necesaria para que la estimación de la diferencia de supervivencias entre los grupos de tratamiento y control mediante el *hazard ratio* sea correcta. La RMST, calculadas con un seguimiento restringido hasta los 102 meses) en los pacientes tratados con azacitidina fue de 39,3 meses (IC95%: 20,7-58,0) y de 36,7 meses (IC95%: 23,4-50,0) en el grupo control. Los intervalos de confianza se solaparon entre ambos grupos, y no se alcanzó significación estadística en la diferencia entre ambas medias.

Los resultados del análisis de supervivencia se resumen en la tabla 31.

Tabla 31- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de edad ≥ 75 años)

	tratados con azacitidina (n=22)	grupo control (n=31)
mediana de seguimiento	19,4 meses	26,5 meses
nº muertes (%)	14 (64%)	26 (84%)
mediana de supervivencia (IC95%)	20,5 meses (13,9-27,2)	26,5 meses (6,3-46,6)
<i>p</i> (log-rank/Beslow/Tarone-Ware)	0,939 / 0,712 / 0,842	
Hazard Ratio (IC95%)	0,974 (0,497-1,908)	
<i>p</i> (prueba de Wald)	<i>p</i> = 0,939	
media restringida de supervivencia* (IC95%)	39,3 meses (20,7-58,0)	36,7 meses (23,4-50,0)
<i>p</i> (prueba estándar RMST)	<i>p</i> = 0,823	

RMST: media restringida de supervivencia
* seguimiento restringido a 102 meses

Las variables con posible influencia sobre la supervivencia se analizaron mediante la regresión de Cox, y las tablas 32 y 33 muestran los resultados del análisis univariante y multivariante respectivamente. El análisis de la regresión de Cox muestra que, en el subgrupo de edad ≥ 75 años, la edad, la dependencia transfusional y el tratamiento con eritropoyetina tienen influencia pronóstica independiente sobre la supervivencia.

6-RESULTADOS

Tabla 32- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (edad ≥ 75 años)

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,132	1,059-1,210	<0,001
Sexo			
Varón	1		
Mujer	0,836	0,442-1,583	0,583
Riesgo según IPSS			
bajo riesgo/intermedio-1	1		
alto riesgo/intermedio-2	2,668	1,378-5,166	0,004
Comorbilidades*			
puntuación 0 -1	1		
puntuación 2 ó superior	1,058	0,499-2,240	0,884
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	1,964	1,005-3,837	0,048
Tratamiento con azacitidina			
No	1		
Sí	0,974	0,497-1,908	0,939
Tratamiento con eritropoyetina			
No	1		
Sí	0,309	0,156-0,614	0,001

*Comorbilidades según escala de Charlson abreviada ((Abellán G et al., 2007)

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score System*)

IC95%: intervalo de confianza 95%

Tabla 33- Análisis multivariante de las variables con influencia en la supervivencia (edad ≥ 75 años)

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,136	1,058-1,220	<0,001
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	2,057	0,997-4,247	0,051
Tratamiento con eritropoyetina			
No	1		
Sí	0,412	0,194-0,874	0,021

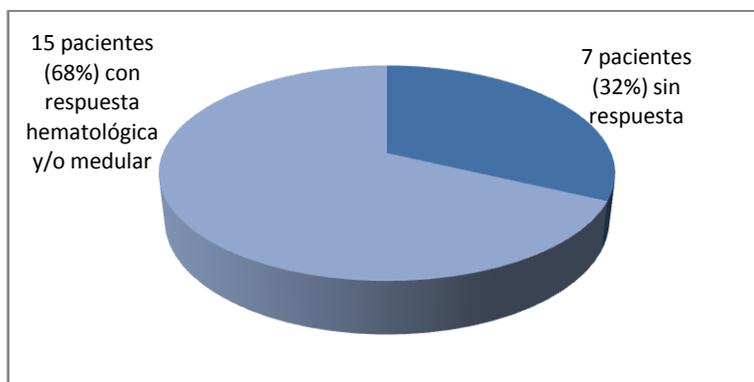
6.6.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de edad ≥ 75 años

En el subgrupo de edad ≥ 75 años tratado con azacitidina ($n=22$) un total de 15 pacientes (68%) alcanzaron algún tipo de respuesta (hematológica y/o medular) tras 4 – 6 ciclos de tratamiento.

En el grupo control ($n=31$) no se valoró la respuesta, ya que los pacientes recibieron exclusivamente tratamiento de soporte.

En la figura 32 se representan los porcentajes de pacientes según la respuesta a azacitidina.

Figura 32- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de edad ≥ 75 años)



6.6.3- Análisis de costes en el subgrupo de edad ≥ 75 años

Se describen los costes medios totales por paciente y año asociados al tratamiento de los pacientes del subgrupo de edad ≥ 75 años. Para simplificar la exposición de los resultados y centrarla en los aspectos más relevantes, se describe únicamente el apartado referente al resumen de los costes totales. Se ha optado por soslayar la descripción detallada de los costes correspondientes a tratamiento farmacológico, soporte transfusional y recursos hospitalarios, que siguen un patrón similar al descrito para la población total estudiada.

6.6.3.1-Costes totales en el subgrupo de edad ≥ 75 años

En la tabla 34 se resumen los costes medios totales en los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control en los pacientes de edad ≥ 75 años.

6-RESULTADOS

Tabla 34- Resumen de costes en el subgrupo de edad ≥ 75 años (€ por paciente y año)

Grupos de coste	tratados con azacitidina (n=22)		grupo control (n=31)		valor de p
	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
tratamiento farmacológico	22	21.946 (11.923)	20	3.279 (6.046)	<0,001
transfusiones	19	3.891 (3.912)	27	4.761 (9.241)	0,588
recursos hospitalarios	22	16.937 (10.194)	31	13.561 (25.823)	0,001
coste total	22	42.774 (22.466)	31	21.601 (30.207)	<0,001

El coste medio total anual fue significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina respecto al grupo control (42.774€ frente a 21.601€, $p<0,001$).

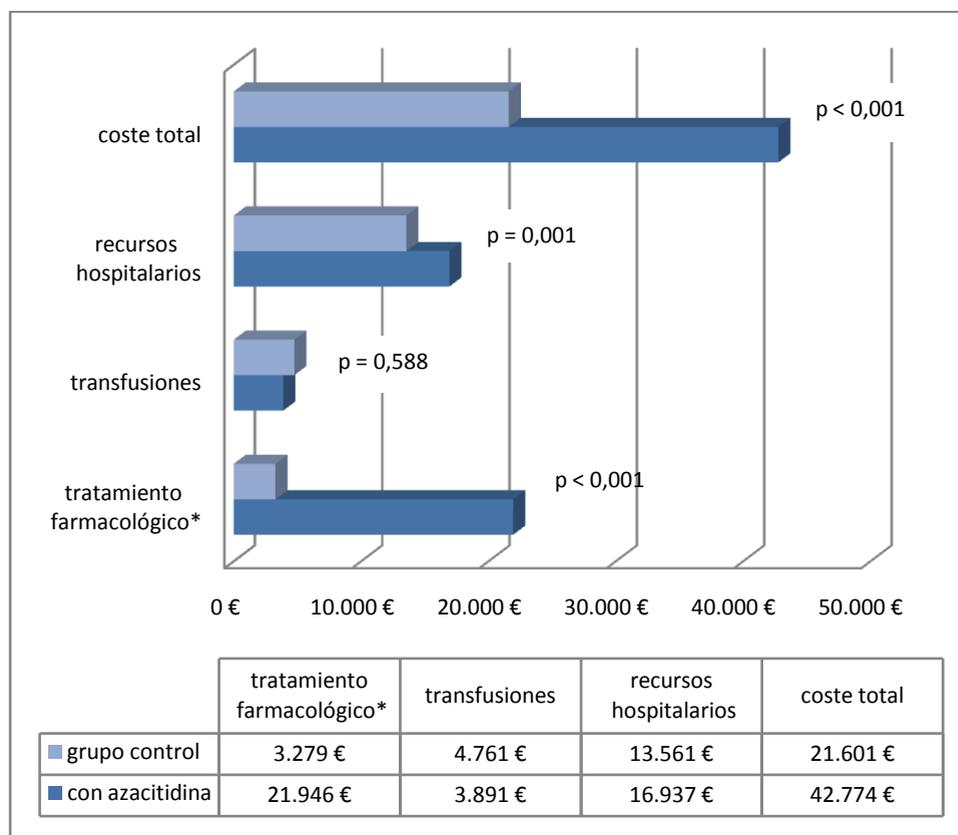
En ambos grupos los recursos hospitalarios fueron uno de los principales componentes del coste, que fue de 16.937€ anuales en los pacientes tratados con azacitidina frente a 13.561€ en el grupo control ($p=0,001$).

Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron costes medios derivados del tratamiento farmacológico significativamente superiores (21.946€ frente a 3.279€, $p<0,001$), fundamentalmente derivados de azacitidina, que supuso un coste medio anual de 17.514€.

El coste derivado del soporte transfusional fue inferior en los pacientes tratados con azacitidina, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística (3.891€ frente a 4.461€, $p=0,588$).

La figura 33 muestra la comparación de los componentes de los costes medios totales entre los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados en el subgrupo de edad ≥ 75 años.

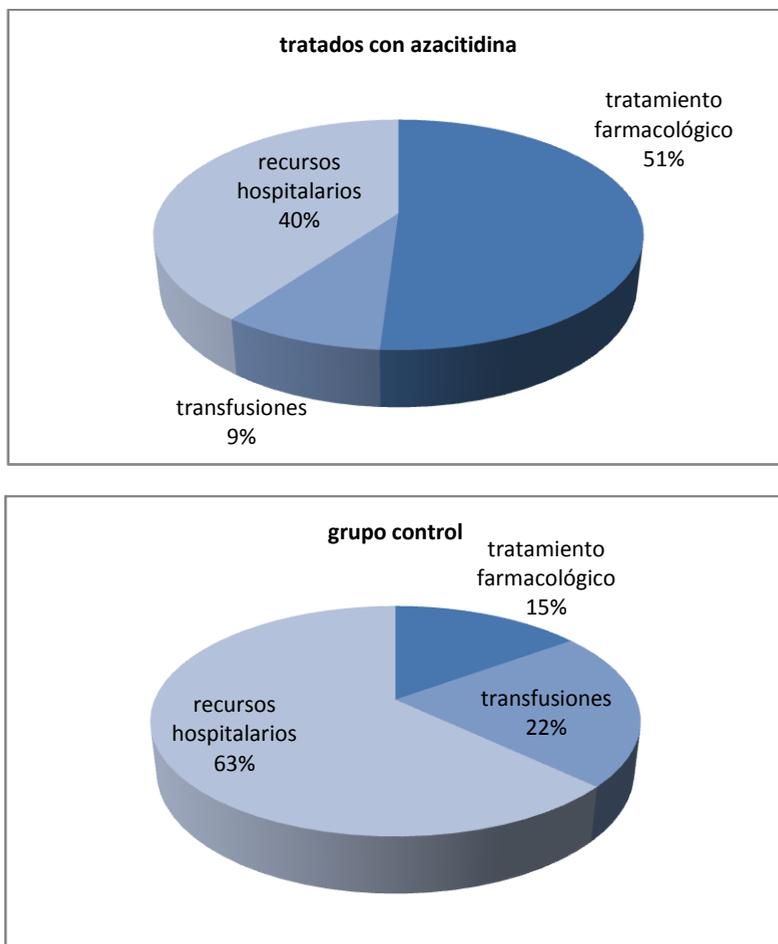
Figura 33- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de edad ≥ 75 años)



*El coste del tratamiento farmacológico incluye el de azacitidina, con un coste medio anual de 17.514€

La figura 34 compara el porcentaje de los componentes de los costes totales entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de de edad ≥ 75 años.

Figura 34- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de edad ≥ 75 años)



En ambos grupos un elevado porcentaje del coste corresponde a la utilización de recursos hospitalarios, que fue de un 40% en el grupo tratado con azacitidina y de un 63% en el grupo control.

El coste anual medio directo de azacitidina representó un 41% respecto al total. Al añadir el coste de su administración en hospital de día y hospitalización a domicilio resultó un coste medio anual de 27.454€, lo que supuso un 64% respecto al coste total anual medio de 42.774€ en el subgrupo de edad ≥ 75 años.

6.6.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de edad ≥ 75 años

Los costes anuales medios en los pacientes tratados con azacitidina fueron superiores a los costes del grupo control. En consecuencia, la diferencia de costes medios es de signo positivo.

La media restringida de supervivencia es de 39,3 meses en el grupo tratado con azacitidina, frente a 36,7 meses en el grupo control, y por tanto la diferencia es de apenas 2,6 meses, diferencia considerada clínicamente poco relevante (Ellis M. et al., 2014).

Como se ha comentado en el capítulo de metodología, la RCEI es el cociente entre la diferencia de costes y la diferencia de efectividad, que en este estudio medimos en términos de supervivencia. En el subgrupo de edad ≥ 75 años, dada la pequeña diferencia de supervivencias, se obtendría una RCEI basada en las medias muy elevada, puesto que el valor correspondiente al denominador es muy bajo.

Las medianas de los costes anuales por paciente son superiores en los pacientes tratados con azacitidina, mientras que la mediana de supervivencia es inferior (20,5 meses frente a 26,5). En este caso el numerador de la RCEI tendría signo positivo y el denominador negativo, y por tanto el valor de la RCEI basado en las medianas es de signo negativo.

Puesto que la RCEI en el análisis basado en las medias es muy elevada y en el análisis basado en las medianas es de signo negativo podemos concluir que, azacitidina es una opción menos coste-efectiva que el tratamiento de soporte, en el subgrupo de edad ≥ 75 años.

6.6.5- Coste por respuesta en el subgrupo de de edad ≥ 75 años

La diferencia entre el coste medio anual de los pacientes tratados con azacitidina y el coste medio anual de los pacientes del grupo control es de 21.173€.

Entre los 22 pacientes tratados con azacitidina, se obtuvo respuesta hematológica y/o medular en 15.

El coste medio de obtener una respuesta fue por tanto de 31.054€ por paciente y año en los pacientes de edad ≥ 75 años.

6.7- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD ESTRATIFICADO POR EDAD: EDAD INFERIOR A 75 AÑOS

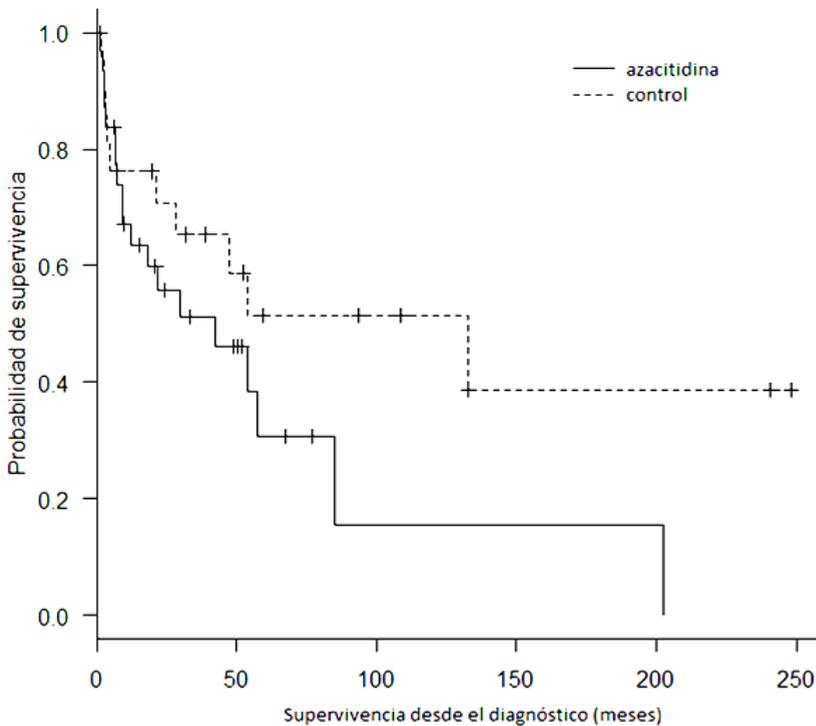
Para estudiar la relación coste-efectividad en el subgrupo de edad inferior a 75 años, se compararon los resultados obtenidos en los pacientes tratados con azacitidina (n=31) frente al grupo control formado por los que recibieron únicamente tratamiento de soporte (n=22).

6.7.1- Análisis de efectividad en términos de supervivencia en el subgrupo de edad inferior 75 años

En el grupo de pacientes de edad inferior a 75 años tratados con azacitidina, (mediana de seguimiento de 21,0 meses) la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 42,3 meses (IC95%:6,3-78,3). En los pacientes que no recibieron azacitidina, (mediana de seguimiento de 35,3 meses) la mediana de supervivencia fue de 132,5 meses (IC95%:14,0-251,0). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas *log-rank*, *Beslow* y *Tarone-Ware* ($p=0,130$; $0,365$ y $0,249$ respectivamente).

La figura 35 muestra las curvas de supervivencia del grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de edad inferior a 75 años.

Figura 35- Supervivencia global desde el diagnóstico en el subgrupo de edad inferior a 75 años



	nº pacientes en riesgo					
azacitidina	31	8	1	1	1	0
control	22	9	5	2	2	0

El *hazard ratio* fue de 1,816 (IC95%:0,828-3,983; $p=0,137$) en los pacientes tratados con azacitidina frente a los del grupo control. El cálculo y representación gráfica de la transformación *log menos log* de la función de supervivencia frente al logaritmo de la supervivencia entre los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control mostró entrecruzamiento de las líneas. Por tanto no se mantiene constante la proporcionalidad de riesgos a lo largo del tiempo entre ambos grupos, condición necesaria para que la estimación de la diferencia de supervivencias entre los grupos de tratamiento y control mediante el *hazard ratio* sea correcta. Las RMST, calculadas con un seguimiento restringido hasta los 202 meses, fueron de 60,0 meses (IC95%:24,8-95,1) y de 105,7 meses (IC95%: 64,5-147,0) en el grupo control. Los intervalos de confianza se solaparon entre ambos grupos, y no se alcanzó significación estadística en la diferencia entre ambas medias.

Los resultados del análisis de supervivencia se resumen en la tabla 35.

Tabla 35- Supervivencia global desde el diagnóstico (subgrupo de edad inferior a 75 años)

	tratados con azacitidina (n=31)	grupo control (n=22)
mediana de seguimiento	21,0 meses	35,3 meses
nº muertes (%)	19 (61%)	10 (45%)
mediana de supervivencia (IC95%)	42,3 meses (6,3-78,3)	132,5 meses (14,0-251,0)
<i>p</i> (log-rank/Beslow/Tarone-Ware)	0,130 / 0,365 / 0,249	
Hazard Ratio (IC95%)	1,816 (0,828-3,983)	
<i>p</i> (prueba de Wald)	<i>p</i> = 0,137	
media restringida de supervivencia* (IC95%)	60,0 meses (24,8-95,1)	105,7 meses (64,5-147,0)
<i>p</i> (prueba estándar RMST)	<i>p</i> = 0,098	

RMST: media restringida de supervivencia
* seguimiento restringido a 202 meses

Las variables con posible influencia sobre la supervivencia se analizaron mediante la regresión de Cox, y la tabla 36 muestra los resultados del análisis univariante. El análisis multivariante sólo seleccionó la variable correspondiente al riesgo según IPSS, que refleja un incremento de riesgo de 4,761 (IC95%: 2,184-10,379) en los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 respecto a los de bajo riesgo/intermedio-1 .

Tabla 36- Análisis univariante de las variables con influencia en la supervivencia (edad inferior a 75 años)

Variable	Hazard Ratio	IC95%	p (prueba de Wald)
Edad (incremento de riesgo por año de vida)	1,049	0,983-1,120	0,149
Sexo			
Varón	1		
Mujer	0,788	0,334-1,859	0,587
Riesgo según IPSS			
bajo riesgo/intermedio-1	1	2,184-	
alto riesgo/intermedio-2	4,761	10,379	<0,001
Comorbilidades*			
puntuación 0 -1	1		
puntuación 2 ó superior	1,060	0,426-2,633	0,901
Dependencia transfusional basal			
No	1		
Sí	3,327	1,519-7,289	0,003
Tratamiento con azacitidina			
No	1		
Sí	1,816	0,828-3,983	0,137
Tratamiento con eritropoyetina			
No	1		
Sí	0,353	0,152-0,815	0,015

*Comorbilidades según escala de Charlson abreviada ((Abellán G et al., 2007)

IPSS: índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score System*)

IC95%: intervalo de confianza 95%

6.7.2- Análisis de efectividad en términos de respuesta en los pacientes tratados con azacitidina en el subgrupo de edad inferior a 75 años

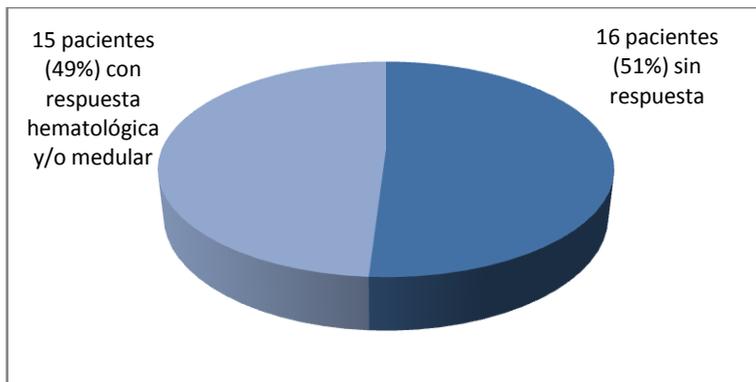
En el subgrupo de edad inferior 75 años tratado con azacitidina (n=31) un total de 15 pacientes (68%) alcanzaron algún tipo de respuesta (hematológica y/o medular) tras 4 – 6 ciclos de tratamiento.

En el grupo control (n=22) no se valoró la respuesta, ya que los pacientes recibieron exclusivamente tratamiento de soporte.

6-RESULTADOS

En la figura 36 se representan los porcentajes de pacientes según la respuesta a azacitidina.

Figura 36- Porcentaje de respuesta hematológica y/o medular a azacitidina (subgrupo de edad inferior a 75 años)



6.7.3- Análisis de costes en el subgrupo de edad inferior a 75 años

Se describen los costes medios totales por paciente y año asociados al tratamiento de los pacientes del subgrupo de edad inferior a 75 años. Para simplificar la exposición de los resultados y centrarla en los aspectos más relevantes, se describe únicamente el apartado referente al resumen de los costes totales. Se ha optado por soslayar la descripción detallada de los costes correspondientes a tratamiento farmacológico, soporte transfusional y recursos hospitalarios, que siguen un patrón similar al descrito para la población total estudiada.

6.7.3.1-Costes totales en el subgrupo de edad inferior a 75 años

En la tabla 37 se resumen los costes medios totales en los pacientes tratados con azacitidina frente al grupo control en el subgrupo de edad inferior a 75 años.

Tabla 37- Resumen de costes en el subgrupo de edad inferior a 75 años (€ por paciente y año)

Grupos de coste	tratados con azacitidina (n=31)		grupo control (n=22)		valor de p
	n	media (desviación típica)	n	media (desviación típica)	U de Mann-Whitney
tratamiento farmacológico	31	19.620 (10.170)	12	1.313 (2.523)	<0,001
transfusiones	28	8.382 (10.238)	17	10.441 (24.922)	0,009
recursos hospitalarios	31	23.168 (18.651)	22	13.475 (28.344)	<0,001
coste total	31	50.810 (30.541)	22	25.229 (52.172)	<0,001

El coste medio total anual fue significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina respecto al grupo control (50.810€ frente a 25.229€, $p<0,001$).

En ambos grupos los recursos hospitalarios fueron uno de los principales componentes del coste, que fue de 23.168€ en los pacientes tratados con azacitidina frente a 13.475€ en el grupo control ($p<0,001$).

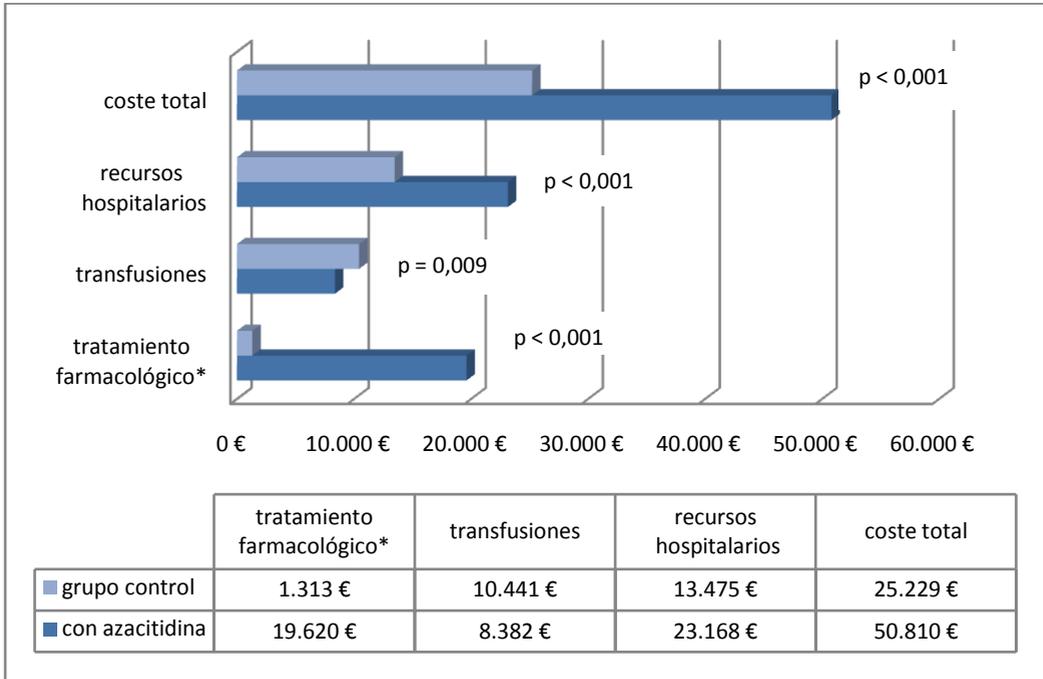
Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron costes medios derivados del tratamiento farmacológico significativamente superiores (19.620€ frente a 1.313€, $p<0,001$), fundamentalmente derivados de azacitidina, que supuso un coste medio anual de 14.435€.

El coste medio anual derivado del soporte transfusional fue significativamente inferior en los tratados con azacitidina (8.382€ frente a 10.441€, $p=0,009$).

La figura 37 muestra la comparación de los componentes de los costes medios totales entre los pacientes tratados con azacitidina frente a los no tratados en el subgrupo de edad inferior a 75 años.

6-RESULTADOS

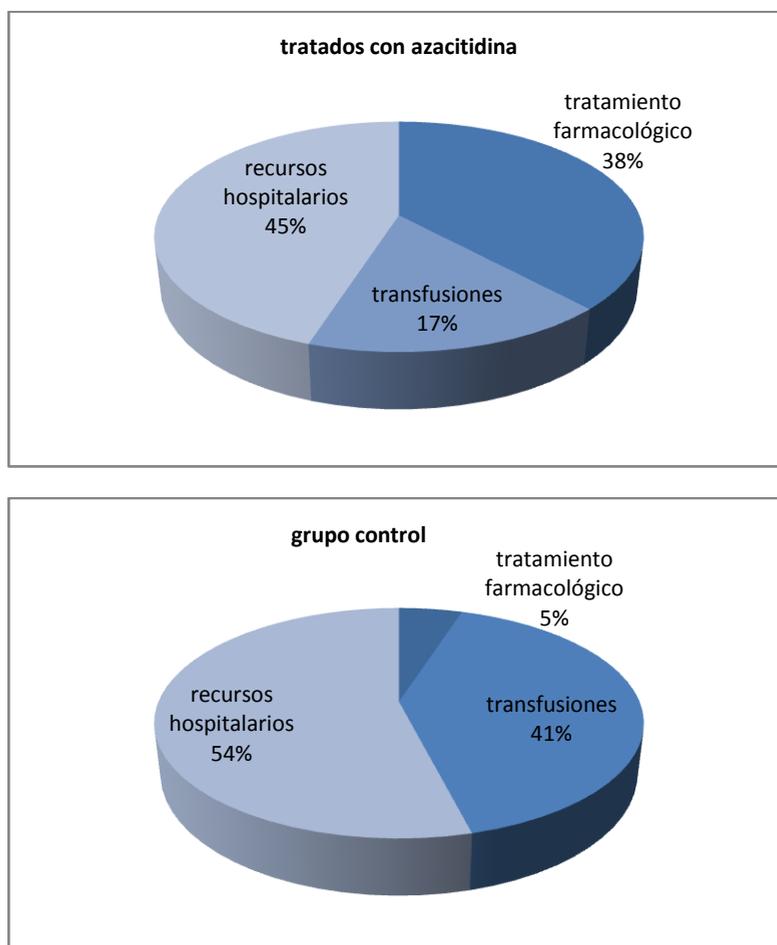
Figura 37- Distribución del coste medio por paciente y año de los componentes del coste total (subgrupo de edad inferior a 75 años)



*El coste del tratamiento farmacológico incluye el de azacitidina, con un coste medio anual de 14.435€

La figura 38 compara el porcentaje de los componentes de los costes totales entre el grupo tratado con azacitidina y el grupo control en el subgrupo de de edad inferior a 75 años.

Figura 38- Distribución en porcentaje de los costes de los componentes del coste total (subgrupo de edad inferior a 75 años)



En ambos grupos el mayor porcentaje de coste corresponde a la utilización de recursos hospitalarios, que fue de un 45% en el grupo tratado con azacitidina y de un 54% en el grupo control.

El coste anual medio directo de azacitidina representó un 28% respecto al total. Al añadir el coste de su administración en hospital de día y hospitalización a domicilio resultó un coste medio anual de 22.692€, lo que supuso un 45% respecto al coste total anual medio de 50.810€ en el subgrupo de edad inferior a 75 años.

6.7.4- Relación coste-efectividad en el subgrupo de edad inferior a 75 años

Los costes anuales medios en los pacientes tratados con azacitidina fueron superiores a los costes del grupo control. En consecuencia, la diferencia de costes medios fue de signo positivo.

La media restringida de supervivencia fue de 60,0 meses en el grupo tratado con azacitidina, frente a 150,7 meses en el grupo control, y por tanto la diferencia de medias también tuvo signo negativo.

Como se ha comentado en el capítulo de metodología, la RCEI es el cociente entre la diferencia de costes y la diferencia de efectividad, que en este estudio medimos en términos de supervivencia. En el subgrupo de edad inferior a 75 años, con un numerador de signo positivo y un denominador de signo negativo, se obtiene una RCEI basada en los valores medios de signo negativo.

De forma análoga, las medianas de los costes anuales por paciente son superiores en los pacientes tratados con azacitidina, mientras que la mediana de supervivencia es inferior (42,3 meses frente a 132,5). También en este caso el numerador de la RCEI tiene signo positivo y el denominador negativo, y por tanto el valor de la RCEI basado en las medianas tiene signo negativo.

Puesto que tanto el análisis basado en las medias como el basado en las medianas el resultado de la RCEI es de signo negativo podemos concluir que azacitidina es una opción menos coste-efectiva que el tratamiento de soporte, en el subgrupo de edad inferior a 75 años.

6.7.5- Coste por respuesta en el subgrupo de de edad inferior a 75 años

La diferencia entre el coste medio anual de los pacientes tratados con azacitidina y el coste medio anual de los pacientes del grupo control es de 25.229€.

Entre los 31 pacientes tratados con azacitidina, se obtuvo respuesta hematológica y/o medular en 15.

El coste medio de obtener una respuesta fue por tanto de 52.867€ por paciente y año en los pacientes de edad inferior a 75 años.

7- DISCUSIÓN

Esta tesis se diseñó con el objetivo principal de evaluar la relación coste-efectividad incremental de azacitidina en una cohorte de pacientes con SMD tratados con este fármaco durante el periodo 2006 a 2015 en el Hospital Clínico Universitario de Valencia respecto a una cohorte control que recibió el mejor tratamiento de soporte disponible.

Para ello se estudiaron 2 cohortes de 53 pacientes cada una (pacientes tratados con azacitidina y pacientes con tratamiento de soporte), que presentaban características demográficas, clínicas y hematológicas similares entre ambos grupos, y se pueden considerar representativas de la población que recibe tratamiento para el SMD en el entorno hospitalario. Se profundizó en el análisis estratificando los pacientes en función del riesgo IPSS (pacientes de alto riesgo/intermedio-2 y de bajo riesgo/intermedio-1), y de la edad (igual o superior a 75 años, o inferior a 75 años).

El estudio de subgrupos de alto riesgo/intermedio-2 y bajo riesgo/intermedio-1 es adecuado, ya que las guías clínicas estratifican los pacientes en función del riesgo IPSS para establecer el pronóstico y las pautas de tratamiento y seguimiento. Tanto en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2 como en el de bajo riesgo/intermedio-1, las características demográficas, clínicas y hematológicas no presentaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con azacitidina y los del grupo control.

El SMD es una patología con mayor incidencia en población anciana, y la edad es un factor pronóstico importante (Greenberg P. et al., 1997; Nosslinger T et al., 2010). El estudio de los subgrupos estratificados por edad igual o superior a 75 años es adecuado, dada la mayor incidencia de comorbilidades y menor expectativa de supervivencia en el subgrupo de mayor edad.

7.1- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD: SUPERVIVENCIA

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre la cohorte de pacientes tratados con azacitidina y la cohorte control en la población total estudiada, tanto cuando se valoró mediante la estimación de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, como cuando se calculó la RMST. Como es habitual, las medianas de supervivencia (23,2 meses frente a 32,1 en el grupo control) fueron menores que las RMST (59,6 meses frente a 65,2), debido a la asimetría en la distribución de los tiempos de supervivencia. Los valores obtenidos tuvieron intervalos de confianza muy amplios, que se solaparon entre las cohortes de tratamiento y control, y las pruebas estadísticas de comparación de las curvas de supervivencia dieron valores superiores al límite de significación estadística.

7- DISCUSIÓN

Para valorar si la supervivencias observadas en población real en los pacientes con SMD tratados con azacitidina tienen una magnitud similar a la reportada en la bibliografía, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de estudios observacionales basados en datos reales de la práctica clínica diaria, según los criterios descritos en la metodología. Se han descartado los estudios de los que no se pueden extraer datos de supervivencia global. La tabla 38 muestra el resumen de estos estudios, ordenados cronológicamente.

Tabla 38- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con azacitidina en poblaciones no seleccionadas por riesgo IPSS o edad: estudios de práctica asistencial habitual

Referencia	País Período	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Supervivencia global (mediana)
Gangat N <i>et al.</i> <i>Blood Cancer Journal</i> 2016	Estados Unidos 1989 a 2014	n = 1.000 unicéntrico SMD	azacitidina frente a tratamiento convencional* (desde diagnóstico)	por año de diagnóstico: previo a 2000: 31 meses 2001-2004: 33 meses 2005-2009: 30 meses 2010-2014: 27 meses
Zeidan AM <i>et al.</i> <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2016	Estados Unidos 2000 a 2010	n = 26.446 (6.570 pre y 11.957 post-introducción de hipometilantes) registro multicéntrico SMD	azacitidina y tratamiento convencional* (desde diagnóstico)	pre-introducción hipometilantes: 30 meses (IC95%: 29-32) post-introducción hipometilantes: 29 meses (IC95%: 28-30)
Woodhams R <i>et al.</i> <i>Clin Ther</i> 2017	Nueva Zelanda 2012 a 2016	n= no se especifica multicéntrico SMD	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	SMD: 10 meses (IC95%: no se indica)
Zeidan AM <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2018	Estados Unidos 2004 a 2009	n = 1.187 registro multicéntrico SMD (>65 años; 266 con AREB)	azacitidina o decitabina (desde inicio tratamiento)	total SMD: 14 meses (IC95%: 13-15) pacientes AREB: 11 meses (IC95%: 10-12), sin diferencia entre azacitidina y decitabina

*tratamiento convencional = tratamiento con agentes modificadores de la enfermedad, incluyendo trasplante alogénico o soporte solo AREB = anemia refractaria con exceso de blastos; SMD: síndromes mielodisplásicos

7- DISCUSIÓN

Gangat N. et al., 2016a divide una serie de 1.000 pacientes en 4 grupos según el año de diagnóstico: antes de 2.000, 2001-2004, 2005-2009 y 2010-2014. Las curvas de supervivencia de los cuatro grupos son prácticamente superponibles, y la mediana de supervivencia global fue de 31 meses, 33 meses, 30 meses y 27 meses respectivamente ($p = 0,79$), sin diferencias significativas entre los cuatro grupos analizados. La introducción de los hipometilantes, de los que azacitidina es el más ampliamente utilizado, que se recogería en los dos últimos grupos, no se vió reflejada en una mayor supervivencia respecto a los pacientes diagnosticados en años previos a su utilización. Un análisis excluyendo los pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos encuentra que los pacientes tratados con hipometilantes (de los que azacitidina es el más ampliamente utilizado en el tratamiento de SMD) tuvieron una supervivencia similar a los no tratados con hipometilantes (27 frente a 29 meses, $p = 0,19$).

El estudio de Zeidan AM de 2016 (Zeidan AM et al., 2016b), divide una amplia serie de 26.446 pacientes en dos grupos: 6.570 pacientes diagnosticados entre los años 2001 y 2003, periodo en el que no se utilizaba azacitidina ni otros hipometilantes, y 11.957 pacientes diagnosticados entre 2007 y 2010, periodo en el que los hipometilantes se habían incorporado plenamente al tratamiento de los SMD. Las curvas de supervivencia son prácticamente superponibles, y la mediana de supervivencia fue de 29 meses en los pacientes del periodo de utilización de hipometilantes frente a 30 meses en la cohorte previa al uso de hipometilantes ($p=0,08$).

Un estudio posterior de Zeidan AM et al., 2018, evaluó 1.187 pacientes con SMD tratados con azactidina o decitabina, y observó una supervivencia de 14 meses desde el inicio del tratamiento, sin diferencias entre ambos hipometilantes. Este valor es inferior al reportado en los dos estudios comentados, ya que la valoración se hace no desde el diagnóstico, sino desde el inicio del tratamiento.

El estudio de Woodhams R et al., 2017 presenta algunas limitaciones en los resultados aportados, puesto que se trata de una comunicación a congreso (no se especifica el número de pacientes, por ejemplo), y reporta una supervivencia desde el inicio de tratamiento con azacitidina de 10 meses.

Con las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas, vemos que las conclusiones de estos estudios están en línea con nuestros resultados, en los que la efectividad en términos de supervivencia no es mayor en los pacientes tratados con azacitidina frente a los que no lo han recibido, y los valores de las medianas de supervivencia son similares a las que hemos encontrado en las cohortes de pacientes que hemos evaluado. La comparativa de las RMST no ha sido posible, ya que la búsqueda bibliográfica no ha recuperado ningún estudio en los que se utilicen como medida de supervivencia.

En la serie que se ha estudiado para la realización de esta tesis, en los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con azacitidina fue superior, de 12,7 meses frente a los 5,6 meses en el grupo control. Los valores encontrados están en línea con los esperados para pacientes de alto riesgo/intermedio-2, que oscilan entre 3,6 y 21,6 meses, en función de la edad y categoría de riesgo IPSS específica (Estey E.H. et al., 2017). Los valores de la RMST también fueron superiores en los pacientes tratados con azacitidina (34,5 meses frente a 18,8 en el grupo control). En las pruebas estadísticas de comparación de las curvas de supervivencia se superó el límite de significación estadística y los intervalos de confianza fueron muy amplios y se solaparon entre ambos grupos. Así pues, aunque la diferencia de supervivencias encontrada es clínicamente relevante, no se alcanzó significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra.

La experiencia en pacientes de alto riesgo ha sido abundantemente reportada en la bibliografía, y se inicia con la publicación del estudio pivotal de Fenaux P. et al., 2009, que encuentra diferencias de supervivencia importantes entre pacientes tratados con azacitidina y el grupo control. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, en pacientes con SMD de alto riesgo que se aleatorizan para recibir azacitidina o tratamiento convencional. 179 pacientes recibieron azacitidina por vía subcutánea a dosis de 75 mg/m²/día durante 7 días, en ciclos de 28 días. En el grupo control, 179 pacientes recibieron tres opciones de tratamiento convencional (mejor tratamiento de soporte, citarabina a dosis bajas o quimioterapia estándar). La variable principal fue la supervivencia global. Tras una mediana de seguimiento de 21,1 meses, los pacientes tratados con azacitidina tuvieron una supervivencia de 24,5 meses (IC95%:9,9-no alcanzada). En el grupo control, la supervivencia fue de 15,0 meses (IC95%:5,6-24,1). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0011$).

La tabla 39 muestra las publicaciones basadas en datos de la práctica asistencial habitual que evalúan pacientes mayoritariamente de alto riesgo, recuperadas tras la búsqueda bibliográfica. Se han descartado los estudios en los que se utilizan dosis o duraciones de tratamiento no habituales, y los que seleccionan pacientes con características de peor pronóstico (publicaciones que estudian exclusivamente SMD secundarios a quimio y/o radioterapia, o sólo LMA).

Tabla 39- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con azacitidina en pacientes de alto riesgo/intermedio-2: estudios de práctica asistencial habitual

Referencia	País Período	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Supervivencia global (mediana)
Breccia M <i>et al.</i> <i>Leuk Lymphoma</i> 2012	Italia 2009 a 2011	n = 38 unicéntrico SMD > 65 años alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (no específica inicio de valoración)	16 meses (IC95%: no se indica)
Itzykson R <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2011 y 2012	Francia 2004 a 2011	n= 282 registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	13 meses (IC95%: no se indica)
Bally C <i>et al.</i> <i>Leuk Res</i> 2014	Francia 2007 a 2011	n = 62 unicéntrico SMD (87% alto riesgo/intermedio-2)	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	16 meses (IC95%: no se indica)
García-Delgado R <i>et al.</i> <i>Leuk Res</i> 2014	España 2006 a 2009	n = 200 (83 alto riesgo/intermedio-2) multicéntrico SMD	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	intermedio-2: 15 meses alto riesgo: 10 meses (IC95%: no se indica)
Xicoy B <i>et al.</i> <i>Leukemia</i> & <i>Lymphoma</i> 2014	España 2004 a 2011	n = 107 registro multicéntrico SMD ≥ 75 años (55% alto riesgo/intermedio-2)	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	todos: 18 meses (IC95%: 12-23) alto riesgo/intermedio-2: 18 meses (IC95%: 9 - 26)
Muller-Thomas C <i>et al.</i> <i>Haematologica</i> 2014	Alemania no indica período	n = 100 multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	13 meses (IC95%: 7-18)

Tabla 39 (continuación)

Referencia	País Periodo	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Supervivencia global (mediana)
Papoutsellis M <i>et al.</i> <i>Leuk Res</i> 2014	Grecia 2000 a 2013	n = 87 (46 azacitidina)* unicéntrico SMD (61% alto riesgo/intermedio-2)	azacitidina tratamiento convencional (desde diagnóstico)	azacitidina: 12 meses tratamiento convencional: 8 meses (IC95%: no se indica)
Papageorgiou SG <i>et al.</i> <i>Hematology</i> 2015	Grecia 2005 a 2012	n = 56 unicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	17 meses (IC95%: 14-20)
Beguin Y <i>et al.</i> <i>Acta Clinica Belgica</i> 2015	Bélgica 2010 a 2012	n = 49 registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	16 meses (IC95%: 11-18)
Bernal T <i>et al.</i> <i>Leukemia</i> 2015	España 2000 a 2013	n = 821 (251 azacitidina) registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina frente a tratamiento convencional (desde diagnóstico)	azacitidina: 12 meses (IC95%: 11-14) tratamiento convencional: 13 meses (IC95%: 12-16)
Dinmohamed AG <i>et al.</i> <i>Leukemia</i> 2015	Holanda 2008 a 2011	n = 121 (66 azacitidina) registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina frente a soporte o quimioterapia intensiva (desde inicio de tratamiento)	azacitidina: 17 meses (IC95%: 12-24) soporte: 7 meses (IC95%: 3-11) quimioterapia intensiva: 14 meses (IC95%: 4-28)

* incluye 2 pacientes que recibieron trasplante tras azacitidina

Tabla 39 (continuación)

Referencia	País Periodo	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Supervivencia global (mediana)
Diamantopoulos P <i>et al.</i> <i>Anticancer Res</i> 2015	Grecia 2009 a 2014	n = 44 unicéntrico mayoritario SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde diagnóstico y desde inicio de tratamiento)	desde diagnóstico: 13 meses desde inicio azacitidina: 10 meses (IC95%: no se indica)
Fujimaki K <i>et al.</i> <i>Eur J Haematol</i> 2016	Japón 2011 a 2013	n = 25 unicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	13 meses (IC95%:0,5-28)
Molteni A <i>et al.</i> <i>Leuk Res</i> 2016	Italia 2077 a 2014	n = 185 registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (no especifica inicio de valoración)	23 meses (IC95%: no se indica)
DeZern AE <i>et al.</i> <i>Leuk Lymphoma</i> 2017	Estados Unidos no indica periodo	n = 642 registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina frente a decitabina (desde inicio de tratamiento)	azacitidina: 14 meses (IC95%: 13-16) decitabina: 17 meses (IC95%: 14-20)
Mozessoohn L <i>et al.</i> <i>Br J Haematol</i> 2018	Canadá 2012 a 2016	n = 1.101 registro multicéntrico SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	12 meses (IC95%:11-12)

SMD: síndromes mielodisplásicos

Los 16 estudios recuperados (Breccia M. et al., Itzykson R. et al., Bally C. et al., 2014; García-Delgado R. et al., 2014; Xicoy B. et al., 2014; Muller-Thomas C. et al., 2014; Papoutselis M. et al. 2014; Papageorgiou S.G. et al., 2015; Beguin Y. et al., 2015; Bernal T. et al., 2015; Dinmohamed A.G. et al., 2015; Diamantopoulos P. et al., 2015; Fujimaki K. et al., 2016; Molteni A. et al., 2016; deZern A. E. et al, 2017; Mozessohn L. et al, 2018) muestran valores de medianas de supervivencia inferiores a las del estudio pivotal de Fenaux P. et al., 2009 en el que la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con azacitidina es de 24 meses, y de 15 meses en el grupo control. Sólo el estudio de Molteni A. et al., 2016 muestra una mediana de supervivencia similar, de 23 meses en los pacientes tratados con azacitidina. En el resto de los estudios en SMD de alto riesgo/intermedio-2, la mediana de supervivencia oscila entre 10 y 18 meses, sensiblemente inferiores a las obtenidas por Fenaux P.

Los peores resultados obtenidos en la práctica asistencial habitual se deben probablemente a los sesgos de selección que se introducen al plantear los criterios de inclusión y exclusión en los ensayos clínicos. En el ensayo de Fenaux se fijaron como criterios de exclusión:

- 1- trasplante alogénico previsto,
- 2- puntuación en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) superior a 2,
- 3- expectativa de vida inferior a 3 meses,
- 4- SMD secundario a quimio o radioterapia,
- 5- en el grupo tratado con azacitidina, haber recibido menos de 6 ciclos.

A continuación se describe cuáles de los criterios de exclusión se cumplen en los 16 estudios basados en práctica asistencial habitual que se han recuperado tras la búsqueda bibliográfica:

1- La exclusión de pacientes con trasplante alogénico se cumple en la mayor parte de los estudios observacionales. Tan sólo en dos de las series estudiadas se incluye algún paciente que recibe trasplante alogénico tras la terapia con azacitidina: 2 pacientes en el estudio de Papoutselis M. et al., 2014 y 1 paciente en el de Diamantopoulos P. et al., 2015. En la serie que se ha estudiado en esta tesis, como en la mayoría de fuentes publicadas, el trasplante alogénico fue un criterio de exclusión.

2- La exclusión de pacientes con una puntuación de la escala ECOG superior a 2 sólo se cumple en 2 de los estudios observacionales (Papoutselis M. et al., 2014; Beguin Y. et al., 2015). En el resto de publicaciones se incluyen pacientes con puntuaciones ECOG superiores, o bien no figura información sobre esa variable, y por tanto no constituyó un criterio de exclusión. En la serie que hemos estudiado la puntuación de la escala ECOG no se valoró, ya que sólo se encontraba reflejada

7- DISCUSIÓN

de modo parcial en la información disponible. La escala ECOG clasifica a los pacientes según su estado general en puntuaciones de 0 a 4, siendo las puntuaciones inferiores las que se corresponden con un mejor estado general, lo que puede haber influido en los mejores resultados de supervivencia del ensayo de Fenaux.

3- La expectativa de vida inferior a 3 meses no se utilizó como criterio de exclusión en ninguna de las publicaciones, ni tampoco en la serie que se ha estudiado para la elaboración de esta tesis.

4- El SMD secundario a quimio o radioterapia no se explicita como criterio de exclusión en ninguno de los estudios basados en la práctica asistencial habitual, ni tampoco en la serie que hemos estudiado. Es conocido que este tipo de SMD tiene peor pronóstico (Ma X., 2012), por lo que el hecho de excluirlo puede influir en las cifras de supervivencia superiores observadas en el ensayo de Fenaux.

5- El número de ciclos inferior a 6 no ha sido un criterio de exclusión utilizado en los estudios en práctica asistencial habitual, así como tampoco en la serie que hemos estudiado. Este criterio excluye de la valoración a los pacientes con peor respuesta, que no llegan a completar ese mínimo de ciclos de tratamiento. En el ensayo de Fenaux la mediana de ciclos de azacitidina recibidos fue de 9, mientras que en el resto de estudios en los que se reporta ese dato, la mediana del número de ciclos recibidos es inferior a la del ensayo de Fenaux. En la serie de Mozessohn L et al., 2018, que con 1.101 pacientes es la serie de pacientes de alto riesgo más amplia estudiada, la mediana de ciclos recibida fue de 6 (1-67), y sólo el 66% de los pacientes recibieron al menos 4 ciclos. En nuestra serie la mediana de ciclos fue de 7, un 64% de los pacientes recibieron al menos 4 ciclos, lo que sitúa nuestra serie en un rango similar a la de Mozessohn en cuanto a número de ciclos recibidos.

También debemos considerar que la distribución en los distintos subgrupos de la clasificación de la OMS es heterogénea en los diferentes estudios, lo que puede tener influencia en las diferencias de supervivencia observadas.

Estas consideraciones no implican que debemos desestimar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos bien diseñados, sino que la información obtenida de éstos debe completarse con estudios observacionales en condiciones de práctica asistencial habitual. Los ensayos clínicos contribuyen a establecer la eficacia de un nuevo medicamento, y las guías clínicas posicionan su utilización en los algoritmos de tratamiento. Posteriormente, los estudios basados en la práctica asistencial habitual identifican el comportamiento del fármaco en una población más amplia, y pueden ayudar a identificar limitaciones y áreas de mejora (Dinmohamed A., 2016).

En la serie de pacientes que hemos estudiado, los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 tratados con azacitidina tuvieron una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 12,7 meses, que estaría en línea con lo publicado en la mayoría de las fuentes bibliográficas basadas en la práctica asistencial habitual. Aunque en la mayor parte de los estudios la valoración se hace desde el inicio del tratamiento, en el caso de los pacientes de alto riesgo éste no suele demorarse, por lo que no son de esperar diferencias en función de una valoración desde el diagnóstico o desde el inicio del tratamiento. El estudio publicado por Bernal T. et al., 2015, que incluye pacientes del Registro Español de Mielodisplásicos valorados desde el diagnóstico, los pacientes tratados con azacitidina tienen una mediana de supervivencia de 12 meses, similar a la de nuestra serie.

De entre los estudios basados en práctica asistencial habitual en pacientes con SMD de alto riesgo, sólo en 3 de ellos (Papoutselis M. et al., 2014; Dinmohamed A.G. et al, 2015 y Bernal T. et al., 2015) se compara la supervivencia obtenida en pacientes tratados con azacitidina frente a la obtenida en pacientes con tratamiento convencional (mayoritariamente tratamiento de soporte). Tanto Papoutselis como Dinmohamed encuentran una supervivencia significativamente superior en los pacientes tratados con azacitidina (12 meses frente a 8 y 17 meses frente a 7, respectivamente). El estudio de Bernal, que incluyó un número muy superior de pacientes, no observó diferencias significativas entre los pacientes tratados con azacitidina y los que no recibieron el fármaco (12 frente a 13 meses, respectivamente). En la serie que se ha estudiado para la realización de esta tesis, los pacientes de alto riesgo tratados con azacitidina presentaron una supervivencia de 12,7 meses, frente a 5,6 meses en el grupo control, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra.

La RMST no ha sido objeto de valoración en ninguna de las publicaciones, por lo que no se han podido establecer comparativas con esta medida de supervivencia.

En los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1, la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con azacitidina fue de 45,5 meses, y de 80,5 meses en el grupo control.

La experiencia publicada con azacitidina en pacientes de bajo riesgo se inició con el primer ensayo clínico con azacitidina frente a tratamiento de soporte, el ensayo CALGB9221 (Silverman L.R. et al., 2002), del *Cancer and Leukemia Group B*, que incluyó 191 pacientes con SMD, de los que un 54% eran de bajo riesgo. Los resultados mostraron la eficacia de azacitidina en la variable combinada de tiempo hasta transformación a LMA o *exitus* (21 meses en los tratados con azacitidina frente 13 meses en el grupo control, $p=0,007$). La supervivencia global no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (20 meses frente a 14, $p=0,10$), aunque el diseño cruzado del estudio, que permitía que los pacientes del grupo control pasaran a azacitidina a los 4 meses si su estado empeoraba, pudo afectar a la falta de significación.

7- DISCUSIÓN

Un meta-análisis reciente (Komrokji R. et al., 2018) estudió los resultados de azacitidina en pacientes de bajo riesgo. En él se analizaron las publicaciones basadas en estudios prospectivos y en registros desde 2000 a 2015, y se describieron mejoras en independencia transfusional y beneficio clínico, pero no se evaluaron mejoras de supervivencia, que no suelen ser un objetivo en los estudios en pacientes de bajo riesgo (Tobiasson M. et al., 2014), en los que la utilización de azacitidina está orientada hacia la mejora de la calidad de vida y el control de los síntomas. Ningún ensayo clínico prospectivo ha podido demostrar que un medicamento prolongue la supervivencia en pacientes de bajo riesgo (Madanat Y. et al., 2017).

La búsqueda bibliográfica recuperó 3 estudios basados en datos de la práctica asistencial habitual que valoraron datos de supervivencia en pacientes con SMD de bajo riesgo/intermedio-1 (Musto P. et al., 2010; García-Delgado et al., 2014; Park S. et al., 2017), cuyas características principales se muestran en la tabla 40.

Musto P. et al., 2010, estudió una serie de 74 pacientes con SMD de bajo riesgo/intermedio-1, con una mediana de seguimiento de 15 meses, en la que estimó una probabilidad de supervivencia desde el inicio del tratamiento con azacitidina del 70,8%. El seguimiento se truncó antes de alcanzar la probabilidad de supervivencia del 50%.

García-Delgado R. et al., en 2014, estudió una serie de pacientes con SMD tratados con azacitidina, y encontró una mediana de supervivencia desde el inicio de tratamiento de 24 meses para los pacientes de bajo riesgo y de 16 meses para los pacientes de riesgo intermedio-1.

Park S. estudió, una serie de 1.147 pacientes con SMD de bajo riesgo/intermedio-1 que experimentaron fallo o pérdida de respuesta al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis. El 61% de los pacientes recibieron únicamente tratamiento de soporte, mientras que el 39% de los pacientes recibieron tratamiento de segunda línea: 194 con hipometilantes, 148 con lenalidomida y el resto con un grupo heterogeneo de fármacos (talidomida, valpróico, inmunoglobulina antitimocítica, hidroxiurea, ácido trans-retinóico, luspatercept y sotatercept). La cohorte total presentó una mediana de supervivencia desde el fallo de respuesta a eritropoyetina de entre 52 y 60 meses, según se tratara de falta de respuesta primaria o pérdida de respuesta, respectivamente. En los pacientes tratados con hipometilantes como segunda línea de tratamiento, la mediana de supervivencia fue de aproximadamente 55 meses, y por tanto el tratamiento con hipometilantes no aportó beneficios en términos de supervivencia.

En nuestro estudio, los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1 tratados con azacitidina tuvieron una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 45,5 meses. Los estudios publicados en SMD de bajo riesgo no nos sirven de ayuda para poner en contexto este valor, debido a que los grupos estudiados son heterogéneos y la fecha de inicio para la valoración de la supervivencia se produce al inicio del tratamiento con azacitidina o bien tras el fallo de respuesta a eritropoyetina, lo que impide las comparaciones directas. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico obtenida en nuestro estudio, de 45,5 meses, se ubica dentro de los valores de supervivencia esperados para pacientes de bajo riesgo/intermedio-1, aunque debemos considerar que la supervivencia esperada oscila en un intervalo muy amplio, entre 29 y 141 meses, en función de la edad y categoría de riesgo IPSS específica (Estey E.H. et al, 2017).

Hay que considerar que los SMD de bajo riesgo se manifiestan en formas clínicas heterogeneas, que incluyen desde pacientes asintomáticos y con citopenias leves cuando se produce el diagnóstico, a pacientes con anemias que requieren soporte transfusional, tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis y otros tratamientos activos. Los pacientes dependientes de transfusiones presentan menor supervivencia que los que no requieren soporte transfusional de forma regular (Almeida A. et al., 2017). Según datos del registro europeo European Leukemia Net MDS, un 51% de los pacientes con SMD de bajo riesgo requieren transfusiones en los 2 años desde el diagnóstico, y un 20% reciben transfusiones antes del diagnóstico de SMD (Almeida A. et al., 2017).

Tabla 40- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos en pacientes de bajo riesgo/intermedio-1 tratados con azacitidina: estudios de práctica asistencial habitual

Referencia	País Período	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Supervivencia global (mediana)
Musto P <i>et al.</i> <i>Cancer</i> 2010	Italia 2005 a 2007	n = 74 registro multicéntrico SMD bajo riesgo/intermedio-1	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	tras 15 meses de seguimiento, probabilidad de supervivencia del 71% (seguimiento truncado antes de llegar a probabilidad del 50%)
García-Delgado R <i>et al.</i> <i>Leuk Res</i> 2014	España 2006 a 2009	n = 200 (117 bajo riesgo/intermedio-1) registro multicéntrico SMD	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	intermedio-1: 16 meses bajo riesgo: 24 meses (IC95%: no se indica)
Park S <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2017	Italia España Alemania Grecia 1997 a 2014	n = 1.147 (194 con hipometilantes) registro multicéntrico internacional SMD bajo riesgo/intermedio-1 tras fallo a eritropoyetina	hipometilantes frente a otros tratamientos* o soporte (desde fallo a eritropoyetina)	hipometilantes: aprox. 55 meses cohorte total: 52-60 meses (IC95%: no se indica)

* otros tratamientos: lenalidomida, talidomida, valpróico, inmunoglobulina antitimocítica, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, luspatercept, sotatercept

SMD: síndromes mielodisplásicos

En el subgrupo de pacientes de edad ≥ 75 años, la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con azacitidina fue de 20,5 meses, y de 26,5 meses en el grupo control. Las publicaciones basadas en la práctica asistencial habitual que aportan datos de utilización de azacitidina en pacientes de edad avanzada se muestran en la tabla 41. Los dos estudios (Xicoy B. et al., 2014 y Diamantopoulos B. et al., 2015), que incluyen mayoritariamente pacientes de alto riesgo/intermedio-2, muestran cifras de supervivencia inferiores a las que hemos encontrado en la serie que hemos estudiado, probablemente debido a la heterogeneidad de las características poblacionales, hematológicas y clínicas entre las diferentes series.

Tabla 41- Supervivencia en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con azacitidina de edad avanzada: estudios de práctica asistencial habitual

Referencia	País Periodo	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Supervivencia global (mediana)
Xicoy B <i>et al.</i> <i>Leukemia</i> & <i>Lymphoma</i> 2014	España 2004 a 2011	n = 107 registro multicéntrico SMD ≥ 75 años (55% alto riesgo/intermedio-2)	azacitidina (desde inicio de tratamiento)	18 meses (IC95%: 12-23)
Diamantopoulos P <i>et al.</i> <i>Anticancer Res</i> 2015	Grecia 2009 a 2014	n = 44 (23 pacientes ≥ 73 años)* unicéntrico mayoritario SMD alto riesgo/intermedio-2	azacitidina (desde diagnóstico y desde inicio de tratamiento)	desde diagnóstico: 14,5 meses desde inicio azacitidina: 9,5 meses (IC95%: no se indica)

* *La tabla refleja los datos del subgrupo de pacientes de edad ≥ 73 años*
SMD: síndromes mielodisplásicos

En los pacientes de menos de 75 años la mediana de supervivencia fue más elevada que en el grupo de edad avanzada: 42,3 meses en los pacientes tratados con azacitidina frente a 132,5 meses en el grupo control. Tras la búsqueda bibliográfica no se han recuperado publicaciones basadas en datos de la práctica asistencial habitual que estudien específicamente la efectividad de azacitidina en cuanto a supervivencia en pacientes de edad inferior a 75 años.

Puesto que la categoría de riesgo según el IPSS influye en la utilización de tratamiento activo para el SMD, se estudió también la posible variación en la distribución de acuerdo al riesgo según IPSS en las cohortes estratificadas por edad.

En los pacientes de edad ≥ 75 años tratados con azacitidina, un 59% eran de alto riesgo/intermedio-2 (41% de bajo riesgo). En la cohorte control, el porcentaje de pacientes de alto riesgo/intermedio-2 fue inferior, de un 32% (68% de bajo riesgo). La diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,091$). En los pacientes de edad inferior a 75 años la distribución se invirtió, con un 39% de pacientes tratados con azacitidina de alto riesgo/intermedio-2 (61% de bajo riesgo), y un 50% en el grupo control. La diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,574$). Esta distribución es coherente con la práctica asistencial habitual, puesto que en los pacientes de menos edad se tiende a utilizar tratamiento activo aunque tengan menor riesgo IPSS, lo que explica el mayor porcentaje de pacientes de bajo riesgo tratados en el grupo de edad inferior a 75 años. Por el contrario, en los pacientes de edad avanzada la actitud terapéutica es más conservadora, y se tiende a no iniciar tratamiento activo en los pacientes de bajo riesgo, lo que explica un mayor porcentaje de pacientes de bajo riesgo en el grupo control en los pacientes de edad ≥ 75 años.

7.2- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD: PORCENTAJE DE RESPUESTA

En los pacientes tratados con azacitidina, un 57% de los pacientes de la población total obtuvieron algún tipo de respuesta hematológica y/o medular tras 4 – 6 ciclos de tratamiento.

En la estratificación por riesgo IPSS, los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 alcanzaron respuesta un 56% de pacientes, y en los de bajo riesgo/intermedio-1 un 57%.

Entre los pacientes de edad ≥ 75 años alcanzaron respuesta un 68% de los pacientes, mientras que entre los de edad inferior a 75 años respondieron un 49%.

Los resultados obtenidos están en línea con los reportados en la bibliografía (Musto P. et al., 2010; García-Delgado R. et al., 2014; Xicoy B. et al., 2014; Grinblatt D.L. et al., 2015; Kuendgen A. et al., 2018), donde el porcentaje de pacientes que responden a azacitidina oscila alrededor de un 40-60%.

7.3- ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

El tratamiento del SMD está asociado a costes elevados, derivados tanto del tratamiento farmacológico como de otros recursos utilizados para su manejo y seguimiento. La cuantificación de estos costes ha sido uno de los objetivos de esta tesis.

En nuestro estudio se ha contemplado la valoración de los costes desde la perspectiva del hospital como pagador. El SMD es una enfermedad cuyo seguimiento se lleva a cabo específicamente por hematólogos especializados en el entorno hospitalario, por lo que este abordaje refleja adecuadamente los costes principales que se derivan de su manejo.

Los costes contabilizados han sido los costes directos de los medicamentos utilizados en el entorno hospitalario, los costes del soporte transfusional, y los costes de las consultas médicas, hospital de día, hospitalización domiciliaria, atención en urgencias y estancias por ingreso.

7.3.1- Análisis del coste total

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, el coste medio total anual del tratamiento del SMD en la población total estudiada ha sido de 47.474€ en los pacientes tratados con azacitidina, algo más del doble que en los pacientes del grupo control, con un coste medio anual total fue de 23.106€.

En todos los subgrupos, tanto en los estratificados por riesgo IPSS como en los estratificados por edad, el coste medio total anual en los pacientes tratados con azacitidina fue de una magnitud significativamente superior al coste de los pacientes que sólo recibieron tratamiento de soporte.

En los pacientes de alto riesgo/intermedio-2, el coste medio total anual fue un 61% superior en los tratados con azacitidina (64.455€ frente a 40.134€). En los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1 los tratados con azacitidina tuvieron un coste superior en un 170% (32.312€ frente a 11.933€).

En los pacientes de edad ≥ 75 años, el coste medio anual fue casi el doble en los tratados con azacitidina (42.774€ frente a 21.601€). Finalmente, en los pacientes de menos de 75 años tratados con azacitidina el coste total anual medio también duplicó el del grupo control (50.810€ frente a 25.299€).

Para poner en contexto los costes obtenidos en nuestro centro, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de estudios que calculan los costes asociados al tratamiento de los SMD, que se resumen en la tabla 42, por orden cronológico. Para facilitar la comparación los costes se han transformado los cotes en las divisas respectivas a euros. Para evitar duplicidades, no se han incluido en la tabla aquellos estudios que son comunicaciones preliminares de resultados que se recogen en publicaciones posteriores, ni las revisiones. También se han descartado las publicaciones en los que sólo se contabilizan costes referentes a aspectos parciales de los tratamientos (exclusivamente transfusiones, por ejemplo).

Tabla 42- Valoración de los costes del tratamiento de los síndromes mielodisplásicos: datos de la bibliografía

Referencia	País Periodo	Diseño del estudio	Costes de tratamientos valorados	Coste medio por paciente y año
Frytak J.R. <i>et al.</i> <i>Curr Med Res Opin</i> 2009	Estados Unidos 2000 a 2003	n = 2.864 costes observados (planes de seguro) perspectiva: proveedor de salud SMD ≥ 55 años	coste SMD (previo a registro de hipometilantes)	15.984 - 41.201 €
Goldberg S.L. <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2010	Estados Unidos 2003 a 2005	n = 512 (2003), 406 (2004), 336 (2005) costes observados (seguro Medicare) perspectiva: proveedor de salud SMD ≥ 65 años	coste SMD (uso de hipometilantes escaso)	20.900 € (año 2003) 15.500 € (año 2004) 15.000 € (año 2005)
Kuhne F. <i>et al.</i> <i>Ann Hematol</i> 2010	Alemania 2001 a 2006	n = 116 costes observados (multicéntrico) perspectiva: proveedor de salud SMD bajo riesgo/intermedio-1 con dependencia transfusional	coste SMD (previo a registro de hipometilantes)	14.883 €
Santini V. <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2011 póster congreso	Italia previo a 2011	n = 225 costes observados (multicéntrico) perspectiva: punto vista sociedad* SMD ≥ 18 años	coste SMD	27.980 €
Wang R. <i>et al.</i> <i>Leuk Res</i> 2012	Estados Unidos 2001 a 2009	n = 6.556 costes observados (seguro Medicare) perspectiva: proveedor de salud SMD ≥ 66,5 años	costes SMD tratados con hipometilantes frente a SMD sin hipometilantes	con hipometilantes 33.463 € sin hipometilantes 16.256 €

*costes observados desde el punto de vista de la sociedad incluye los costes de los recursos utilizados más la estimación de pérdida de productividad para el paciente y/o cuidadores

Tabla 42 (continuación)

Referencia	País Periodo	Diseño del estudio	Costes de tratamientos valorados	Coste medio por paciente y año
Powers A. <i>et al.</i> <i>Am Health Drug Benefits 2012</i>	Estados Unidos 2006 a 2009	n = 1.133 costes observados (planes de seguro) perspectiva: proveedor de salud SMD	coste SMD (sólo pacientes con tratamiento de soporte)	22.500 €
Lazaro C. <i>et al.</i> <i>Blood 2015</i> póster congreso	Italia 2002 a 2009	n = 659 costes observados perspectiva: proveedor de salud datos registro	costes SMD	33.456 € por paciente (coste no anualizado)
Lanzarone G. <i>et al.</i> <i>Haematologica</i> 2015 póster congreso	Italia 2008 a 2013	n = 30 costes observados perspectiva: proveedor de salud SMD	costes SMD pacientes tratados con azacitidina	30.971 €
Zeidan A.M. <i>et al.</i> <i>Cancer 2016</i>	Estados Unidos 2005 a 2012	n = 8.580 costes observados (seguro Medicare) perspectiva: proveedor de salud SMD ≥ 65 años	costes SMD	coste medio SMD: 16.500-31.700 € con hipometilantes: 40.500-69.000 € convencional** : 10.000-32.500 €
Cogle C.R. <i>et al.</i> <i>The Oncologist 2017</i>	Estados Unidos 2008 a 2012	n = 402 costes observados (seguros de enfermedad) perspectiva: proveedor de salud SMD refractarios a primer hipometilante	costes SMD tras fallo de un primer hipometilante	59.000 €

**tratamiento convencional = quimioterapia intensiva con tratamiento de soporte, quimioterapia a dosis baja (habitualmente citarabina), o soporte solo

SMD: síndrome mielodisplásico

7- DISCUSIÓN

A partir de la búsqueda bibliográfica se recuperaron 10 publicaciones que estudian los costes asociados al tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (Frytak J.R. et al., 2009; Goldberg S.L. et al., 2010; Kuhne F. et al., 2010; Santini V. et al., 2011; Wang R. et al., 2012; Powers A. et al., 2012; Lazzaro C. et al., 2015; Lanzarone G. et al., 2015; Zeidan A.M. et al. 2016a; Cogle C.R. et al., 2017). Los estudios muestran un amplio abanico de cifras, oscilando los costes medios anuales entre los 14.883 € (Kuhne F. *et al.*, 2010) y los 69.000 € por paciente y año (Zeidan A.M. *et al.*, 2016a). Para entender este margen tan extenso, es necesario tener en cuenta que los planteamientos metodológicos presentan una amplia variabilidad, que resumimos a continuación. Los estudios presentan diferencias en:

- características demográficas, hematológicas y clínicas. Por ejemplo, algunas fuentes sólo estudian pacientes de bajo riesgo, otras sólo pacientes de edad igual o superior a 65 años, o bien pacientes en que un primer tratamiento con hipometilante ha fallado. El enfoque de tratamiento varía, y en consecuencia también los recursos utilizados y el coste.

- cuantificación de los recursos utilizados: qué recursos se contabilizan, coste unitario de los mismos, características y coberturas de los sistemas sanitarios en distintos países, inclusión de datos de seguros privados y punto de vista desde el que se plantea el estudio (perspectiva desde el punto de vista del pagador, o desde el punto de vista de la sociedad).

- periodo temporal estudiado. Esto tiene un impacto importante en los costes obtenidos, porque las fechas de aprobación y acceso a azacitidina y algunos medicamentos de soporte (quelantes orales, o biosimilares de eritropoyetinas y factores estimulantes de colonias, por ejemplo) varían según el periodo evaluado. Por otra parte hay variaciones en los costes unitarios de los recursos a través del tiempo, debido a la inflación.

- el estadio de la enfermedad en que se valoran los costes. Algunas fuentes contabilizan o estiman los costes bien a partir del diagnóstico, o bien desde el inicio del tratamiento con hipometilantes. Otros estudios, en cambio, contabilizan los costes por SMD en un determinado periodo de tiempo, lo que incluye pacientes en fases distintas de evolución de la enfermedad, que tiene enfoques terapéuticos diferentes.

Los dos valores extremos anteriormente citados, corresponden a dos poblaciones situadas en los límites superior e inferior en cuanto a utilización esperada de recursos. El valor inferior, de 14.883 € por paciente y año (Kuhne S.L. *et al.*, 2010), corresponde a un estudio previo al registro de los fármacos hipometilantes, lo que es coherente con un coste inferior. El valor superior, de aproximadamente 69.000 € por paciente y año reportado por Zeidan A.M. *et al.*, 2016a, corresponde a un grupo de pacientes en tratamiento con hipometilantes, en pacientes de edad ≥ 65 años, lo que va asociado a costes medios superiores.

Debido a todas las diferencias de planteamiento metodológico que se han comentado, las comparaciones de los costes obtenidos en nuestro estudio con los datos de las fuentes bibliográficas sólo pueden ser orientativas. Obviamente, los datos obtenidos en los estudios que recogen mayoritariamente datos posteriores a la introducción de hipometilantes, o los que contabilizan específicamente los pacientes tratados con estos medicamentos, muestran costes superiores a los de fechas anteriores o con tratamiento de soporte o terapia convencional. Estos resultados están en línea con lo obtenido en nuestro estudio, en que los pacientes tratados con azacitidina muestran costes superiores respecto a los del grupo control, tanto en la población general como en todos los subgrupos analizados.

Asimismo, las fuentes bibliográficas que contabilizan los costes de pacientes de bajo riesgo muestran costes inferiores a los que incluyen pacientes de todas las categorías de riesgo. Estos resultados también concuerdan con lo obtenido en nuestro estudio, en el que el coste medio anual de los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 es de 64.455 € - 40.134 €, según estén o no tratados con azacitidina, mientras que en los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1 el coste es de 32.312€ - 11.933€, respectivamente. Los costes en los pacientes de alto riesgo son, por tanto, un 100 - 200% superiores respecto a los de bajo riesgo/intermedio-1.

La estratificación por edad no ha supuesto diferencias relevantes en los costes. Se ha obtenido un coste medio anual ligeramente superior en el grupo de pacientes de menos de 75 años (50.810€ en los tratados con azacitidina frente a 25.229€ en el grupo control), mientras que en los pacientes de edad \geq 75 años los costes fueron ligeramente inferiores, de 42.774€ y 21.601€ respectivamente. En los pacientes de edad más avanzada, dada la menor expectativa de vida y las dificultades de desplazamiento a los hospitales, es habitual utilizar tratamientos menos intensivos y que requieran menor acceso al hospital, lo que se traduce en un menor consumo de recursos (menos transfusiones, consultas menos frecuentes) y un coste inferior respecto al de los pacientes de menos de 75 años, en los que se tiende a utilizar un enfoque más activo, que se traduce en un mayor consumo de recursos.

7.3.2- Análisis del coste derivado de azacitidina

El coste medio anual de azacitidina, de 15.713€ en la población total estudiada, representó un porcentaje elevado respecto al coste total (33%). Este valor es el correspondiente al coste directo de la medicación. Debemos tener en cuenta que la administración de azacitidina se realiza fundamentalmente en hospital de día y, en menor medida, en hospitalización domiciliaria, por lo que buena parte del coste de recursos hospitalarios se deriva de la administración del fármaco. El coste atribuible a azacitidina y su administración es el principal componente del coste total anual en la cohorte tratada con azacitidina, con 24.669€ por paciente y año, lo que supone un 52% respecto

7- DISCUSIÓN

al coste total, y motiva las elevadas diferencias de costes totales entre las cohortes de tratamiento y control.

La contribución de azacitidina respecto al coste total tras la estratificación es similar entre los distintos subgrupos. Así, en los pacientes de alto riesgo el coste directo por azacitidina, supuso un 34% respecto al total, y un 52% (33.766€ por paciente y año) al añadir los costes derivados de su administración. En los pacientes de bajo riesgo, el coste directo representó un 32% del total, y un 51% (16.546€ por paciente y año) contabilizando los costes de administración.

En la estratificación por edad, el porcentaje del coste directo por azacitidina aumenta al 41% en los pacientes de edad ≥ 75 años, y a un 64% (27.454€ por paciente y año) al añadir los costes de administración. En los pacientes de edad inferior a 75 años el coste directo de azacitidina supone un 28% respecto al total, y un 45% (22.692€ por paciente y año) cuando se añadieron los costes de administración.

Las cantidades que se han descrito reflejan la magnitud del coste del tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en nuestro centro, y pueden ser una referencia del coste del tratamiento de esta patología en el entorno del sistema sanitario público en la Comunidad Valenciana. Sin embargo, las variaciones organizativas propias de cada centro hospitalario pueden hacer variar los costes obtenidos. Por ejemplo, puesto que el coste unitario de una visita en hospital de día es superior al de la administración domiciliaria, la implementación de la administración de azacitidina por parte de esta unidad tiene un impacto en la reducción de los costes frente a la administración en hospital de día. La adecuación en cuanto a efectividad, seguridad y disminución de costes de la administración domiciliaria de azacitidina está ampliamente descrita tanto en experiencias internacionales (Guillevic S. et al. 2011, Iuliano E. et al. 2013), como en el entorno del sistema sanitario público español (Sampol A. et al. 2017) y en la Comunidad Valenciana (Calabuig M. et al. 2017), donde se ha reportado un ahorro medio de 10.915 €/paciente y de 1.455 €/ciclo con un programa de administración domiciliaria de azacitidina implementado en el Hospital Clínico de Valencia.

Por los mismos motivos, el soporte transfusional reduce costes por la administración domiciliaria frente a la administración hospitalaria. La disponibilidad de un servicio de atención domiciliaria con suficientes recursos humanos para atender a los pacientes con SMD supone por tanto, además de las ventajas obvias para el paciente y su entorno familiar directo, una disminución de costes, ya que se liberan recursos de hospital de día, que tiene un coste mayor.

7.4- RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

La relación coste-efectividad de azacitidina respecto al tratamiento de soporte se cuantificó tanto a partir de los valores medios de coste y efectividad en términos de supervivencia, como a partir de las medianas. Clásicamente, los estudio de coste-efectividad en farmacoeconomía se han llevado a cabo a partir de los valores medios. Sin embargo, la media es un estadístico que fluctúa mucho con la presencia de valores extremos, mientras que la mediana no muestra esa limitación. Además, es habitual que la supervivencia se valore a través de la mediana. Por ello, actualmente se recomienda cuantificar la relación coste-efectividad tanto en base a las medias como con las medianas, para completar la información y valorar la robustez de las conclusiones (Bang H., 2012; García-Ruiz A.J. et al., 2016).

Puesto que la RCEI es un cociente entre los costes y la efectividad, que en nuestro estudio medimos en términos de supervivencia, la RCEI sólo tendrá valores positivos cuando la diferencia de supervivencia sea favorable en los pacientes tratados con azacitidina. Sólo en el subgrupo de alto riesgo/intermedio-2 se han encontrado diferencias clínicamente relevantes superiores en los pacientes tratados con azacitidina, por lo que es en este subgrupo donde se ha llevado a cabo un estudio en profundidad de la RCEI, utilizando la técnica del *bootstrapping* descrita en la metodología para soslayar los problemas derivados del limitado tamaño muestral.

El valor de la RCEI basada en las medias en el grupo de alto riesgo fue de 16.812 €/AVG (IC95%: 2.591; -47.133). Para poner en contexto este valor, hay que fijar cuál es el límite de coste-efectividad aceptable, límite que es objeto de discusión (Bertram M.Y. et al., 2016; Woods B. et al., 2016), y varía entre los distintos países. La fijación de este valor incluye una cuantificación compleja que tiene en cuenta consideraciones macroeconómicas, demográficas y de preferencias de la sociedad, entre otras, que divergen entre países. En España, el límite comúnmente aceptado es el de 30.000 €/AVG, propuesto por Sacristán J.A. et al., 2002. La estimación más reciente, publicada por Vallejo-Torres L. et al. en 2017 cifra el límite de coste-efectividad en un valor entre 21.000 y 25.000€/AVAC. Como vemos, la estimación de la RCEI basada en las medias es inferior al valor umbral para el sistema sanitario público español. El valor de la RCEI basada en las medianas, aunque es de signo positivo (79.809 €/AVG ,IC95%: 34.056; -45.025), supera el valor umbral habitualmente aceptado.

A este respecto debemos hacer notar que, en el análisis coste-efectividad clásicamente se ha utilizado como medida de costes el coste medio. Esta media tiene la limitación de que es sensible a la presencia de valores extremos, pero presenta la ventaja de integrar los costes de toda la serie de pacientes, incluyendo los que presentan esos valores más alejados. Además, a partir del coste medio

7- DISCUSIÓN

se puede estimar fácilmente cuál sería el impacto presupuestario de implantar un nuevo tratamiento o tecnología sanitaria, lo que es objeto de interés para la toma de decisiones en política sanitaria (McGhan W.F. et al., 2009). Por el contrario, la mediana es un parámetro más estable, pero presenta la desventaja de representar los costes que se derivan del 50% inferior de la serie total de pacientes. En la valoración de la efectividad, en cambio, clásicamente se utiliza la estimación de la mediana de supervivencia como parámetro de medida en presencia de datos censurados. De nuevo, la mediana, por definición, sólo recoge la información que se produce hasta que se alcanza el 50% de la probabilidad de supervivencia. Es por ello que se ha propuesto la utilización de las RMST como medida alternativa que supera esta limitación, lo que es de especial utilidad cuando las curvas de supervivencia muestran divergencias en las fases de tiempo más prolongadas.

La elección de la metodología más apropiada para el análisis coste-efectividad es un tema que viene siendo objeto de controversia. En este estudio hemos utilizado el enfoque propuesto por Bang y Zhao (Bang H. y Zhao H., 2016), que conceptualmente nos parece el más completo. Estos autores recomiendan efectuar el análisis basado en las medias, utilizando las RMST como medidas de efectividad, y el estimador medio de los costes, que no es la media aritmética de los costes, sino un estimador que pondera los costes teniendo en cuenta los casos censurados. Adicionalmente, recomiendan realizar el análisis basado en las medianas. Según cual sea el valor umbral aceptado, los dos análisis pueden dar lugar a resultados divergentes, como sucede en nuestro caso, y los autores proponen que se utilicen ambos de forma complementaria, tomando el análisis basado en las medianas como análisis de sensibilidad. La estimación de los IC95%, el análisis de la distribución en el plano coste-efectividad y la representación de la curva de aceptabilidad ayudan a estimar la incertidumbre de los resultados obtenidos.

En el grupo de pacientes de alto riesgo/intermedio-2 los resultados del análisis basado en las medias apuntan a que azacitidina es una opción coste-efectiva respecto al tratamiento de soporte, si bien con la incertidumbre que nos indican la amplitud de los intervalos de confianza de la RCEI, la representación en el plano coste-efectividad, la curva de aceptabilidad y el análisis basado en las medianas. Probablemente un mayor tamaño muestral del subgrupo de pacientes de alto riesgo/intermedio-2 contribuiría a disminuir esta incertidumbre.

7.4.1- Comparativa de la relación coste-efectividad con la bibliografía

Para poner en contexto los valores obtenidos, se realizó una búsqueda de fuentes bibliográficas que han estudiado la relación coste-efectividad de azacitidina. La tabla 43 resume las características de los estudios y los resultados más relevantes, por orden cronológico. Para facilitar la comparación de los costes se han transformado los valores en las divisas respectivas a euros.

Tabla 43- Valoración de la relación coste-efectividad de azacitidina: datos de la bibliografía

Referencia	País Período	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Medida de coste-efectividad
Brereton N <i>et al.</i> <i>Haematologica</i> 2010 póster congreso	Reino Unido 2010	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) SMD alto riesgo/intermedio2	azacitidina/quimioterapia altas dosis azacitidina/quimioterapia bajas dosis azacitidina/sopORTE	42.552 €/AVAC (30.300 €/AVAC alto riesgo) 46.740 €/AVAC (33.300 €/AVAC alto riesgo) 54.395 €/AVAC (39.000 €/AVAC alto riesgo)
Miller W <i>et al.</i> <i>The Lancet Oncology</i> 2011	Reino Unido 2011	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) SMD alto riesgo/intermedio2	azacitidina frente a tratamiento convencional	valoración inicial NICE: 67.000 €/AVAC tras implementar descuentos: 53.700 €/AVAC
Kulikov A <i>et al.</i> <i>Value in Health</i> 2012 póster congreso	Rusia 2012	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) SMD alto riesgo/intermedio2	azacitidina frente a citarabina dosis bajas	18.468 €/año ganado azacitidina 19.300 €/año ganado decitabina
Tomonaga M <i>et al.</i> <i>Rinsho Ketsueki.</i> 2012 abstract (original en japonés)	Japón 2012	modelo matemático perspectiva: no especificada SMD alto riesgo	azacitidina frente a soporte	39.800 €/AVAC
Gidwani R <i>et al.</i> <i>J Med Econ</i> 2012	Estados Unidos 2009	modelo matemático perspectiva proveedor de salud SMD mayoritario alto riesgo edad 69-70 2009	azacitidina frente a decitabina	-6.500 € coste anual con azacitidina 0,171 AVAC adicionales (azacitidina dominante: más efectiva y menos costosa)

Tabla 43 (continuación)

Referencia	País Período	Diseño del estudio	Tratamientos valorados	Medida de coste-efectividad
Crespo C <i>et al. Health Econ Rev</i> 2013	España 2012	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) SMD alto riesgo/intermedio2	azacitidina frente a soporte azacitidina/quimio bajas dosis soporte/quimioterapia bajas dosis	39.610 €/AVAC 30.531 €/AVAC 25.953 €/AVAC
Levy AR <i>et al Curr Oncol</i> 2014	Canadá 2012	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) SMD alto riesgo/intermedio2	azacitidina frente a tratamiento convencional*	54.000 €/AVAC
Tikhonova IA <i>et al. Pharmacoeconomics</i> 2017	Reino Unido 2015	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) LMA > 30% blastos	azacitidina frente a tratamiento convencional*	estimación inicial: 20.000-23.600 €/AVAC Revisión NICE: 313.000-317.000 €/AVAC
MacEwan JP <i>et al, Am J Manag Care</i> 2017	Estados Unidos 2001 a 2011	modelo matemático perspectiva proveedor de salud SMD	azacitidina, decitabina o lenalidomida frente a tratamiento convencional	beneficio neto anual para el paciente de la supervivencia obtenida con azacitidina, decitabina o lenalidomida: 82.000 €
Candelaria-Hernandez M <i>et al. Glob Reg Health Technol Assess</i> 2017	Méjico 2015	modelo matemático perspectiva proveedor de salud (sistema público) SMD alto riesgo/intermedio2	azacitidina frente a quimioterapia a bajas dosis (citarabina)	2.190 €/año ganado

*tratamiento convencional = quimioterapia intensiva con tratamiento de soporte, quimioterapia a bajas dosis (habitualmente citarabina), o soporte solo.

AVAC = año ganado ajustado por calidad de vida; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndromes mielodisplásicos; NICE: Instituto nacional para la salud y la excelencia clínica (*National Institute for Health and Care Excellence*).

La búsqueda bibliográfica ha recuperado 10 estudios que evalúan la relación coste-efectividad de azacitidina. En 9 de ellos (Brereton N. et al., 2010; Miller W. et al., 2011; Kulikov A. et al., 2012; Tomonaga M. et al., 2012; Gidwani R. et al., 2012; Crespo C. et al., 2013, Levy A.R. et al., 2014; MacEwan J.P. et al., 2017 y Candelaria-Hernández M. et al., 2017) la evaluación se hace para la indicación de tratamiento SMD de alto riesgo/intermedio-2, y en uno de ellos (Tikhonova I.A. et al., 2017) para LMA con más del 30% blastos.

En los estudios publicados se muestran valores de coste-efectividad favorables para azacitidina, si bien en algunos de ellos los valores de la RCEI son elevados y rozan o superan los límites habitualmente aceptados para considerar un tratamiento como coste-efectivo.

El único estudio de coste-efectividad de azacitidina realizado desde el punto de vista del sistema sanitario público en España es el de Crespo C. et al. 2013, un modelo que muestra un valor de 39.610 € por AVAC para azacitidina frente a tratamiento de soporte en los pacientes de alto riesgo/intermedio-2. Los autores concluyen que azacitidina es una opción coste-efectiva, puesto que asumen un límite de relación coste-efectividad aceptable de 50.000 € por AVAC, límite aceptado por el NICE para fármacos de utilización en enfermedades al final de la vida. El valor obtenido por Crespo C. supera, en cambio, los límites más comúnmente aceptados en España, que oscilan alrededor de 30.000 € por AVG o por AVAC (Sacristán J.A. et al., 2002, Vallejo-Torres L. et al., 2017).

En todas las fuentes recuperadas tras la búsqueda bibliográfica la relación coste-efectividad se calcula a partir de una metodología basada en modelos matemáticos, mayoritariamente los modelos de *Markov*, que parten de estimaciones acerca de:

- parámetros clínicos (supervivencia esperada, proporción de pacientes que progresan a leucemia, probabilidad de eventos adversos, etc).
- parámetros de coste (coste por ciclo de tratamiento, coste de transfusiones y recursos utilizados, coste eventos adversos, etc.)
- parámetros de utilidad (impacto en calidad de vida, que se suele medir en escalas que oscilan entre dos valores, siendo el inferior el que corresponde a muerte y el superior el que corresponde a perfecto estado de salud).

A partir de las estimaciones de los parámetros descritos, el modelo matemático estima la relación coste-efectividad. Lógicamente, cuanto mayor sea la exactitud de esas estimaciones respecto a las que se encuentran en la práctica asistencial, y más depurada sea la metodología de modelización, más ajustado a la realidad será el valor de la relación coste-efectividad obtenida.

7- DISCUSIÓN

Aunque la metodología de modelización farmacoeconómica incluye un análisis de sensibilidad para conocer la incertidumbre asociada a los resultados obtenidos, las estimaciones de coste-efectividad basadas en resultados de ensayos clínicos tienen como primera limitación la falta de correspondencia respecto a la efectividad del fármaco en la población real. Es conocido que los resultados obtenidos en condiciones de práctica asistencial habitual difieren de los obtenidos en los ensayos clínicos, y suelen ser menos favorables. Por una parte, los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos introducen sesgos en la selección de pacientes, puesto que habitualmente los pacientes más graves y con más comorbilidades quedan excluidos, y, en consecuencia, los pacientes con más probabilidad de respuesta y ausencia de complicaciones son los que se incluyen. Por otra parte, el horizonte temporal de los ensayos clínicos es necesariamente limitado, mientras que los resultados obtenidos en la práctica asistencial real suelen basarse en seguimientos prolongados. Estos factores contribuyen a la obtención de resultados más favorables en los ensayos clínicos que los observados en la población real.

Otra limitación de los análisis farmacoeconómicos basados en modelos matemáticos es la sensibilidad de los mismos a variaciones en las estimaciones de los valores que se incluyen como premisas iniciales del modelo. Sirve de ejemplo el análisis presentado para la aprobación por el NICE del uso de azacitidina en LMA con más del 30% de blastos (Tikhonova I.A. et al., 2017). En este análisis, la propuesta de valoración de coste efectividad incremental por parte del proveedor del medicamento fue de aproximadamente 20.000€ por AVAC, mientras que el análisis de los datos por parte del NICE arrojó un valor que superaba los 300.000€ por AVAC. Estas diferencias tan acusadas, que llevan a conclusiones diametralmente opuestas, no son infrecuentes en los análisis de coste-efectividad (Jönsson B. et al., 2014).

Por ello, es importante poner en contexto los resultados de las estimaciones de coste-efectividad basadas en modelos matemáticos, y calibrar las diferencias que se encontrarían si se utilizaran datos de la práctica asistencial real. En esta línea se inscribe la declaración de la *International Society of Pharmacoeconomic Research*, que justifica la necesidad de utilizar lo que se conoce como “datos de la vida real” (traducción de la expresión anglosajona “*real-world data*”), como ayuda para la toma de decisiones relacionadas con la cobertura y reembolso de intervenciones en salud (Garrison L. et al., 2007). Estos *real-world data* consisten en datos obtenidos a partir de ensayos clínicos pragmáticos, registros, datos administrativos, encuestas de salud, registros electrónicos, o revisión de historias clínicas.

Las publicaciones de coste-efectividad de azacitidina en SMD realizadas con la metodología de los modelos matemáticos comentada se basan en los resultados obtenidos en el estudio pivotal de Fenaux P. et al., 2009, que encuentra diferencias de supervivencia importantes entre pacientes

tratados con azacitidina y grupo control. Ya hemos comentado que los resultados publicados en series de pacientes basados en observaciones de la práctica asistencial habitual no muestran valores de supervivencia tan elevados como los que se encuentran en el ensayo de Fenaux P. et al., 2009, en línea con los hallazgos de nuestro estudio.

Por otra parte, prácticamente no hay estudios de práctica clínica habitual en los que la comparación del tratamiento con azacitidina respecto a un grupo control muestre diferencias significativas a favor del tratamiento con azacitidina, por lo que la utilidad de los estudios de coste-efectividad basados en el estudio de Fenaux es limitada.

Si bien los resultados de los estudios de coste-efectividad basados en ensayos clínicos pueden ser útiles como aproximación inicial, en fases tempranas de utilización de los medicamentos, deben complementarse y actualizarse mediante la incorporación de estudios farmacoeconómicos basados en datos asistenciales y en series amplias de pacientes, que reflejarían mejor la aportación real de los fármacos a los resultados en salud. La búsqueda bibliográfica no ha recuperado estudios de coste-efectividad basados en datos de práctica asistencial habitual en este sentido.

7.4.2- Coste por respuesta a azacitidina

Como análisis complementario, se calculó el coste medio anual por respuesta azacitidina, que fue de 43.050€ en la población total estudiada. En los pacientes de alto riesgo/intermedio-2 el coste por respuesta fue similar, de 43.430€ anuales. En los pacientes de bajo riesgo/intermedio-1, el coste por respuesta tuvo una magnitud algo inferior, de 35.663€ anuales.

En la estratificación por edad, los pacientes de edad ≥ 75 años el coste por respuesta fue de 31.054€ anuales, mientras que en los pacientes de edad inferior a 75 años fue de 52.867€ anuales.

La búsqueda bibliográfica referente a estudios de coste-efectividad de azacitidina, no permitió recuperar publicaciones en las que se cuantificara la relación coste-efectividad en base a respuestas obtenidas u otros posibles beneficios del tratamiento (mejora de parámetros hematológicos y/o medulares, reducción de transfusiones y/o infecciones, reducción de ingresos hospitalarios, mejora de calidad de vida, etc.).

7.4.3- Factores que podrían contribuir a una mejora de la RCEI

Hemos visto que el tratamiento con azacitidina en los SMD supone un consumo de recursos elevado, que sólo se ve reflejado en una posible relación coste-efectividad favorable en los pacientes de alto riesgo. Puede ser de interés señalar los factores que podrían mejorar la eficiencia del tratamiento con azacitidina en SMD, entre los que podemos citar:

7- DISCUSIÓN

- la disminución del coste directo del fármaco; debido a la finalización del periodo de protección de la patente de azacitidina, la aparición de fármacos genéricos conllevaría una reducción de costes de adquisición del medicamento, lo que mejoraría la relación coste-efectividad.

- el impulso a las unidades de atención domiciliaria implicaría una disminución de los costes de administración asociados a azacitidina y redundaría en una mejor relación coste-efectividad.

- la disponibilidad de formas de administración de azacitidina por vía oral, actualmente en desarrollo clínico (García-Manero G. et al., 2016), permitirían disminuir el coste asociado a la administración, y mejorarían la relación coste-efectividad del tratamiento.

- el hallazgo de marcadores predictivos para seleccionar los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con azacitidina favorecería además la relación coste-efectividad de azacitidina. Puesto que un porcentaje elevado de pacientes no obtiene respuesta al tratamiento, la utilización del medicamento en los pacientes con mayor probabilidad de respuesta evitaría molestias a los pacientes y cuidadores, posibles efectos adversos y minimizaría los costes relacionados con su utilización en los pacientes en que el beneficio vaya a ser mínimo o poco probable. Este es un campo que viene siendo objeto de investigación desde hace años (Bejar R. et al., 2014; Cedena M.T. et al., 2017; Polgarova K. et al., 2017; Krejcik Z. et al., 2018; Papageorgiou S.G. et al., 2018; Kuendgen A et al., 2018). Sin embargo, por el momento no se dispone de marcadores específicos de respuesta, validados en ensayos prospectivos, con series de pacientes suficientemente numerosas que aporten fiabilidad a los resultados. En consecuencia, no hay recomendaciones en las guías clínicas respecto a la utilización de marcadores genéticos y/o moleculares como predictores de respuesta (Steensma DP, 2018).

La implementación de las estrategias citadas podría conducir a una disminución de costes o a un aumento en el porcentaje de respuestas, y, en consecuencia, a una relación coste-efectividad de azacitidina más favorable en el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos.

7.5- FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El planteamiento y desarrollo de este estudio presenta las siguientes fortalezas:

1- Está basado en datos obtenidos en condiciones habituales de práctica clínica en población real. Los datos obtenidos a través de ensayos clínicos tienen sesgos derivados de criterios de inclusión y exclusión estrictos (exclusión de pacientes ancianos, con comorbilidades importantes o con expectativas de vida limitadas, por ejemplo), que pueden motivar unos resultados de eficacia superiores a los obtenidos en la práctica asistencial habitual.

2- Se han recogido exhaustivamente todos los componentes relevantes del tratamiento y seguimiento del SMD desde el punto de vista del hospital como pagador. Es en el entorno hospitalario donde tiene lugar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta patología, por lo que esta perspectiva es adecuada.

3- El SMD es una patología con mayor incidencia en la población anciana, en la que son habituales otras comorbilidades. En este estudio se ha analizado la utilización de recursos directamente relacionados con el tratamiento del SMD y sus complicaciones, excluyendo otra utilización de recursos derivada de patologías concomitantes habituales en la población de edad avanzada.

4- Se analizan los costes desde el punto de vista de un hospital público de la Comunidad Valenciana, entorno para el que hasta el momento sólo se habían recogido costes de aspectos parciales del tratamiento de los SMD.

5- La recogida de datos para su cuantificación se ha hecho a partir de los datos del registro español de SMD y de las aplicaciones habituales en la práctica asistencial. Los datos por tanto no provienen de estimaciones de utilización de recursos, sino que son resultado de la cuantificación real de los recursos utilizados, a diferencia de la mayor parte de las publicaciones, que se basan en estimaciones de consumos.

6- Los valores de coste-efectividad incremental están basados en datos asistenciales reales, frente a los publicados en la bibliografía, que están basados en modelos económicos predictivos, en los que los resultados están determinados por las premisas iniciales del modelo, lo que puede comprometer la fiabilidad de las conclusiones.

7- Este estudio recoge los recursos utilizados desde el diagnóstico, a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, y en base a ellos se calculan tanto los costes como la relación coste-efectividad incremental. Otros estudios analizan estas variables desde que se inicia el tratamiento con azacitidina. Aunque en los pacientes de alto riesgo es habitual que el inicio del tratamiento se produzca poco después de confirmado el diagnóstico, en los pacientes de bajo riesgo el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de azacitidina puede ser muy prolongado, y no queda reflejado en los estudios que sólo contabilizan el tiempo desde el inicio de tratamiento.

8- La cuantificación de la RCEI se ha llevado a cabo con una metodología rigurosa, que tuvo en cuenta la presencia de datos censurados para el cálculo del estimador de los costes medios, así como las RMST como medidas de supervivencia. Estos parámetros presentan ventajas conceptuales respecto a los costes medios brutos o las medias de supervivencia.

7.6- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El planteamiento y desarrollo de este estudio presenta las siguientes limitaciones:

1- Los pacientes del grupo tratado con azacitidina se identificaron a través de los datos remitidos por el hospital al registro español de síndromes mielodisplásicos y de forma complementaria de la aplicación informática para prescripción y preparación de citostáticos, con el objeto de estudiar todos los pacientes con SMD tratados con azacitidina en el HCUV y minimizar un posible sesgo de selección de pacientes.

Los pacientes del grupo control se seleccionaron a partir de los incluidos en el registro, para construir una cohorte con características demográficas, hematológicas y clínicas similares a los tratados con azacitidina. Se verificó la ausencia de diferencias estadísticas significativas entre ambas cohortes (tratados con azacitidina y control), por lo que el sesgo de selección queda minimizado.

2- Este es un estudio retrospectivo, y analiza los costes de pacientes diagnosticados a lo largo de varias décadas. Las variaciones a lo largo de este tiempo de los tratamientos empleados (disponibilidad de nuevos tratamientos de soporte, como quelantes orales del hierro, por ejemplo) y de las estructuras sanitarias disponibles (despliegue de la atención domiciliaria, por ejemplo) pueden influir en los resultados.

3- El número de pacientes no es elevado, lo que puede haber contribuido a la falta de significación estadística en algunos de los parámetros estudiados. Pese a haberse evaluado a todos los pacientes con SMD tratados con azacitidina en el Hospital Clínico Universitario de Valencia que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, el número total de pacientes estudiados fue de 53 en la cohorte de tratamiento, y otros 53 en el grupo control. El SMD es una patología poco frecuente, por lo que un estudio en un único centro hospitalario difícilmente puede contar con números de pacientes superiores, lo que limita la posibilidad de alcanzar significación estadística. Otras publicaciones estudian series con números de pacientes similares.

4- El SMD es una patología con una incidencia elevada en pacientes de edad avanzada, por lo que la supervivencia global está influida no sólo por la progresión del SMD y sus complicaciones, sino también por otras comorbilidades, frecuentes en la población anciana, y por la esperanza de vida. No obstante, las dos cohortes de tratamiento y control no tuvieron diferencias significativas en la edad, por lo que la influencia de este factor está equilibrada en ambos grupos. Además, como parte del estudio, se ha analizado el comportamiento de dos subgrupos estratificados en función de la edad, así como la influencia de otras variables con posible influencia sobre la supervivencia (edad, sexo, riesgo según IPSS, comorbilidad según escala de Charlson abreviada, dependencia transfusional basal, tratamiento con azacitidina y tratamiento con eritropoyetina).

5- Los datos se han obtenido en pacientes tratados en un único centro, el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Puede haber variaciones en el manejo de los pacientes con SMD respecto a otros hospitales. No obstante, el SMD es una patología con tratamiento muy estandarizado, basado en guías clínicas ampliamente seguidas por los clínicos, por lo que, aunque puede haber variaciones entre los centros, los resultados obtenidos pueden ser extrapolables en nuestro entorno.

6- Los precios del soporte transfusional y de los recursos hospitalarios (estancias, atención en urgencias, consultas, sesiones en hospital de día y hospitalización domiciliaria) se han valorado con los precios unitarios que figuran en la ley de tasas de la Comunidad Valenciana (ejercicio de 2016). Aunque estos precios no reflejan necesariamente el coste real de los recursos citados en el Hospital Clínico de Valencia, suponen una buena aproximación, ya que las valoraciones que figuran en la ley de tasas están basadas en los costes estimados de todos los hospitales de la Comunidad.

7- No se ha podido contabilizar los efectos adversos asociados al tratamiento. Los efectos adversos no están reflejados de forma exhaustiva en los datos que se incorporan al registro español de SMD, ni tampoco en las historias clínicas, salvo los más graves o los que implicaron una reducción de dosis o suspensión del tratamiento. No obstante, el coste asociado a los efectos adversos graves queda implícitamente reflejado, ya que tanto la asistencia en urgencias como las consultas o ingresos derivados de los mismos se han contabilizado.

8- No se han contabilizado los costes indirectos (pérdida de productividad), ni algunos otros costes que soporta el sistema sanitario (medicación no hospitalaria, o coste de ambulancias, por ejemplo). Esta limitación es común a muchos estudios farmacoeconómicos, ya que es imprescindible establecer un equilibrio razonable entre la cuantificación exhaustiva de los recursos utilizados, la dificultad de obtenerlos de una forma fiable, y el impacto que puedan tener estos costes no contabilizados en las conclusiones del estudio. El planteamiento de esta tesis parte de la perspectiva del hospital como pagador, y, como se ha comentado anteriormente, es en el entorno hospitalario donde tiene lugar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta patología, por lo que esta perspectiva es adecuada.

9- No se han podido obtener datos para cuantificar los efectos en la calidad de vida de los pacientes. El estudio es retrospectivo y basado en datos obtenidos de registros, historias clínicas y aplicaciones informáticas, en los que la medida de la calidad de vida no está habitualmente prevista, por lo que no se ha podido incluir su valoración en el análisis.

8- CONCLUSIONES

1- Las características clínicas, biométricas y farmacoterapéuticas de los pacientes analizados son representativas de los pacientes con SMD en la práctica asistencial habitual. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes de pacientes comparadas.

2- El coste anual medio de los pacientes diagnosticados de SMD entre 1995 y diciembre de 2015 en el Hospital Clínico de Valencia ha sido de aproximadamente 47.000 € en los pacientes tratados con azacitidina, y de 23.000 € en los pacientes del grupo control. En base a la metodología empleada y lo exhaustivo de la recogida y análisis de los datos obtenidos, los costes reflejados en este estudio son una buena aproximación al conocimiento del coste real del tratamiento del SMD desde la perspectiva de un hospital público en la Comunidad Valenciana.

3- Los pacientes del grupo de alto riesgo/intermedio-2 tratados con azacitidina tuvieron una mediana de supervivencia superior en 6 meses respecto al tratamiento de soporte, si bien no se alcanzó significación estadística probablemente debido al limitado tamaño de la muestra. En la serie completa estudiada y en el resto de subgrupos analizados no se observaron diferencias de supervivencia clínicamente relevantes favorables para azacitidina.

4- En el subgrupo de pacientes de alto riesgo azacitidina presentó una mejor relación coste-efectividad en términos de supervivencia respecto al tratamiento de soporte, si bien el pequeño tamaño de la muestra introduce incertidumbres en esta conclusión.

5- Pese a la amplia utilización de azacitidina para el tratamiento de los SMD, un porcentaje importante de pacientes no obtiene respuesta al mismo, y el coste asociado, tanto el del propio medicamento como el derivado de la administración, es elevado. Por ello, la relación coste-efectividad de azacitidina en el entorno asistencial habitual no es favorable para el fármaco, salvo en el subgrupo de alto riesgo.

9- BIBLIOGRAFÍA

- (1) A'Hern RP. Restricted Mean Survival Time: An Obligatory End Point for Time-to-Event Analysis in Cancer Trials? *J Clin Oncol* 2016 Oct 1;34(28):3474-3476.
- (2) Abellán G, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Tratado de geriatría para residentes. Madrid: International Marketing & Communication, S.A. (IM&C); 2006.
- (3) Al MJ. Cost-effectiveness acceptability curves revisited. *Pharmacoeconomics* 2013 Feb;31(2):93-100.
- (4) Almeida A, Fenaux P, List AF, Raza A, Platzbecker U, Santini V. Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2017 Jan;52:50-57.
- (5) Aponte-Gonzalez J, Eslava-Schmalbach J, Diaz-Rojas JA, Gaitan-Duarte H. Interpretacion de estudios de costo-efectividad en ginecologia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia* 2011 Apr 1;62(2):177.
- (6) Bally C, Ades L, Renneville A, Sebert M, Eclache V, Preudhomme C, et al. Prognostic value of TP53 gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine. *Leuk Res* 2014 Jul;38(7):751-755.
- (7) Bang H, Tsiatis AA. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika* 2000;87(2):329-343.
- (8) Bang H, Zhao H. Median-based incremental cost-effectiveness ratios with censored data. *J Biopharm Stat* 2016;26(3):552-564.
- (9) Bang H, Zhao H. Cost-effectiveness analysis: a proposal of new reporting standards in statistical analysis. *J Biopharm Stat* 2014;24(2):443-460.
- (10) Barkate HV, Sejpal JJ, Belagali YR. A Comprehensive Overview of the Role of Azacitidine in the Management of Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia. *European Oncology & Haematology* 2014;10(2):89.
- (11) Beguin Y, Selleslag D, Meers S, Graux C, Bries G, Deeren D, et al. Safety and efficacy of azacitidine in Belgian patients with high-risk myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukaemia, or chronic myelomonocytic leukaemia: results of a real-life, non-interventional post-marketing survey. *Acta Clin Belg* 2015;70(1):34-43.
- (12) Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Perez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014 Oct 23;124(17):2705-2712.

9- BIBLIOGRAFÍA

- (13) Bell JA, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Fram RJ, et al. Systematic Literature Review of Treatment Options and Clinical Outcomes for Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 April;18(4):e166.
- (14) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982 Jun;51(2):189-199.
- (15) Bernal T, Martínez-Cambolor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luno E, Nomdedeu B, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia* 2015 Sep;29(9):1875-1881.
- (16) Bernal T, Martínez-Cambolor P, Sánchez-García J, Sanz G. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: the authors' reply. *Leukemia* 2016 Mar 1;30(3):740-741.
- (17) Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* 2016;94(12):925-930.
- (18) Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990;10(3):212-214.
- (19) Bland M. *Biostatistics in Research Practice*. 2008; Disponible en: <https://www-users.york.ac.uk/~mb55/msc/resprac/venusiex.pdf>. (Acceso: 10 de agosto, 2018).
- (20) Breccia M, Loglisci G, Salaroli A, Serrao A, Petrucci L, Mancini M, et al. 5-Azacitidine Efficacy and Safety in Patients Aged >65 Years with Myelodysplastic Syndromes Outside Clinical Trials. *Leuk Lymphoma* 2012 Aug;53(8):1558-1560.
- (21) Brereton N, Murthy A, Akehurst R. Cost-effectiveness of azacitidine for the treatment of IPSS Int-2 or high-risk myelodysplastic syndromes in the UK. *Haematologica* 2010 Junio;95(suppl 2):131.
- (22) Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002;23:377-401.
- (23) Caira M, Latagliata R, Girmenia C. The risk of infections in patients with myelodysplastic syndromes in 2016. *Expert Rev Hematol* 2016 Jun;9(6):607-614.
- (24) Calabuig ML, Muñoz L, Usero A, Gimeno V, Ferriols F, Alós M. Análisis económico de los costes y grado de satisfacción de los pacientes asociado a la administración domiciliar de 5-azacitidina. *Haematologica* 2017;102(sup 4):36-37.

- (25) Candelaria-Hernández M, López-Karpovitch X, Javier-Mijangos F, Montaña E, Lemus-Carmona A, Guzmán-Vázquez S, et al. Cost-Effectiveness of Azacitidine Compared with Low-Doses of Chemotherapy (LDC) in Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Global & Regional Health Technology Assessment* 2017;4(1):e121.
- (26) Cataldo VD, Cortes J, Quintas-Cardama A. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 Jul;9(7):875-884.
- (27) Catenacci DV, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. *Blood Rev* 2005 Nov;19(6):301-319.
- (28) Cedena MT, Rapado I, Santos-Lozano A, Ayala R, Onecha E, Abaigar M, et al. Mutations in the DNA methylation pathway and number of driver mutations predict response to azacitidine in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 2017 Oct 27;8(63):106948-106961.
- (29) Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006 Jul 15;108(2):419-425.
- (30) Barker CH. The Mean, Median, and Confidence Intervals of the Kaplan-Meier Survival Estimate: Computations and Applications. *The American Statistician* 2009 Feb 1;63(1):78-80.
- (31) Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015 Sep;10(3):272-281.
- (32) Cogle CR, Kurtin SE, Bentley TG, Broder MS, Chang E, Megaffin S, et al. The Incidence and Health Care Resource Burden of the Myelodysplastic Syndromes in Patients in Whom First-Line Hypomethylating Agents Fail. *Oncologist* 2017 Apr;22(4):379-385.
- (33) Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Decreto legislativo 1/2005, de 25 de febrero, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Tasas de la Generalitat (ejercicio 2016). 2016.
- (34) Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health economics review* 2013;3(28):1-10.
- (35) De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey J, Azanza-Perea J. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeccon Span Res Artic* 2007 Apr;4(3):97-107.
- (36) Delgado J, Pereira A, Villamor N, Lopez-Guillermo A, Rozman C. Survival analysis in hematologic malignancies: recommendations for clinicians. *Haematologica* 2014 Sep;99(9):1410-1420.

9- BIBLIOGRAFÍA

- (37) DeZern AE, Zeidan AM, Barnard J, Hand W, Al Ali N, Brown F, et al. Differential response to hypomethylating agents based on sex: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium (MDS CRC). *Leuk Lymphoma* 2017 Jun;58(6):1325-1331.
- (38) Diamantopoulos P, Zervakis K, Papadopoulou V, Iliakis T, Kalala F, Giannakopoulou N, et al. 5-Azacytidine in the Treatment of Intermediate-2 and High-risk Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. A Five-year Experience with 44 Consecutive Patients. *Anticancer Res* 2015 Sep;35(9):5141-5147.
- (39) DiNardo CD, Daver N, Jabbour E, Kadia T, Borthakur G, Konopleva M, et al. Sequential azacitidine and lenalidomide in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: a single-arm, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2015 Jan;2(1):12.
- (40) Dinmohamed AG, Van Norden Y, Van De Loosdrecht, A A, Jongen-lavrencic M. Effectiveness of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2016 Aug 1;30(8):1795-1796.
- (41) Dinmohamed AG, van Norden Y, Visser O, Posthuma EF, Huijgens PC, Sonneveld P, et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia* 2015 Dec;29(12):2449-2451.
- (42) Dinmohamed AG. *The True Face of Myelodysplastic Syndromes and Related Neoplasms in the Netherlands: Studies based on population-based registries*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 2016.
- (43) Doshi JA, Glick HA, Polsky D. Analyses of cost data in economic evaluations conducted alongside randomized controlled trials. *Value Health* 2006;9(5):334-340.
- (44) Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014 Apr 20;32(12):1277-1280.
- (45) EMA, Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de Vidaza, 2013; . (Acceso: 1 de mayo de 2018).
- (46) Estey EH, Schrier SL, Larson LA, Rosmarin AG. Prognosis of the myelodysplastic syndromes in adults. 2017; Disponible en : www.uptodate.com. (Acceso: 10 de agosto de 2018).
- (47) FDA (Food and Drug Administration). Información para prescripción de Vidaza de la FDA (Highlights of prescribing information). 2008; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050794s011lbl.pdf. (Acceso: 14 de abril de 2018).

- (48) Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014 Sep;25 Suppl 3(suppl 3):iii69.
- (49) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223-232.
- (50) Fili C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Iacobucci I, Martinelli G, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2013 Jun 15;19(12):3297-3308.
- (51) Frytak JR, Henk HJ, De Castro CM, Halpern R, Nelson M. Estimation of economic costs associated with transfusion dependence in adults with MDS. *Curr Med Res Opin* 2009 Aug;25(8):1941-1951.
- (52) Fujimaki K, Miyashita K, Kawasaki R, Tomita N. Efficacy and safety of a 5-day regimen of azacitidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2016 Sep;97(3):228-231.
- (53) Gangat N, Patnaik MM, Begna K, Al-Kali A, Litzow MR, Ketterling RP, et al. Survival trends in primary myelodysplastic syndromes: a comparative analysis of 1000 patients by year of diagnosis and treatment. *Blood cancer journal* 2016;6:e414.
- (54) Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol* 2016 Jan;91(1):76-89.
- (55) Garattini L, Curto A, Padula A, Freemantle N. Real-world evidence in economic evaluations: Really realistic? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2016 Nov;109(11):404-407.
- (56) Garcia-Delgado R, de Miguel D, Bailen A, Gonzalez JR, Bargay J, Falantes JF, et al. Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014 Jul;38(7):744-750.
- (57) Garcia-Manero G, Almeida A, Giagounidis A, Platzbecker U, Garcia R, Voso MT, et al. Design and rationale of the QUAZAR Lower-Risk MDS (AZA-MDS-003) trial: a randomized phase 3 study of CC-486 (oral azacitidine) plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes and poor prognosis due to red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia. *BMC Hematol* 2016 May 3;16:5. eCollection 2016.
- (58) Garcia-Manero G, Sekeres MA, Egyed M, Breccia M, Graux C, Cavenagh JD, et al. A phase 1b/2b multicenter study of oral panobinostat plus azacitidine in adults with MDS, CMML or AML with 30% blasts. *Leukemia* 2017 Dec;31(12):2799-2806.

9- BIBLIOGRAFÍA

- (59) García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, Trujillo-Martín MdM, Perestelo-Pérez L, Valcárcel-Nazco C, Serrano Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. Revista Española de Salud Pública 2015 Jan 1,;89(6):537-544.
- (60) García-Ruiz A, Montesinos-Gálvez A, García-Agua Soler N, Jódar-Sánchez F, Pérez-Costillas L, Crespo F. Media frente a mediana en estudios farmacoeconómicos de tratamientos oncológicos. PharmacoEcon Span Res Artic 2016 Sep;13(3):91-95.
- (61) Garrison LP, Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. Value Health 2007;10(5):326-335.
- (62) Germing U, Andrea. Prognostic scoring systems in MDS. Leukemia Research 2012;36(12):1463-1469.
- (63) Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. J Med Econ 2012;15(1):145-154.
- (64) Glover AB, Leyland-Jones BR, Chun HG, Davies B, Hoth DF. Azacitidine: 10 years later. Cancer Treat Rep 1987;71(7-8):737-746.
- (65) Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. J Clin Oncol 2010 Jun 10;28(17):2847-2852.
- (66) Goldberg SL, Chen E, Sasane M, Paley C, Guo A, Laouri M. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. Transfusion 2012 Oct;52(10):2131-2138.
- (67) Greenberg PL, Stone RM. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myelodysplastic Syndromes. 2018; Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. (Acceso 1 de mayo de 2018).
- (68) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012 Sep 20;120(12):2454-2465.
- (69) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997 Mar 15;89(6):2079-2088.

- (70) Grinblatt DL, Sekeres MA, Komrokji RS, Swern AS, Sullivan KA, Narang M. Patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine in clinical practice: the AVIDA registry. *Leuk Lymphoma* 2015 Apr;56(4):887-895.
- (71) Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, (GESMD). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. *Haematologica* 2012 Apr;97(sup 5):1-60.
- (72) Guillevic S, Comont T, Khalifa J, Recher C, Adoue D, Ollier S, et al. Home Azacitidine Administration in High Risk Myelodysplastic Syndromes: Favorable Results of a Pilot Study in 48 Patients. *Blood* 2011;118(21):1719.
- (73) Guyot P, Welton NJ, Ouwens MJ, Ades AE. Survival time outcomes in randomized, controlled trials and meta-analyses: the parallel universes of efficacy and cost-effectiveness. *Value Health* 2011;14(5):640-646.
- (74) Huang B, Kuan PF. Comparison of the restricted mean survival time with the hazard ratio in superiority trials with a time-to-event end point. *Pharm Stat* 2017 Dec 28.
- (75) In J, Lee DK. Survival analysis: Part I — analysis of time-to-event. *Korean Journal of Anesthesiology* 2018;71(3):182-191.
- (76) Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011 January 13;117(2):403-411.
- (77) Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Recher C, Wattel E, et al. Long-term outcome of higher-risk MDS patients treated with azacitidine: an update of the GFM compassionate program cohort. *Blood* 2012 Jun 21;119(25):6172-6173.
- (78) Iuliano F, Iluliano E, Perricelli A. Assisted Administration Of Subcutaneous 5-Azacitidine to The Patient's Home. Significant Reduction Of Indirect Costs Incurred By Care Recipients and Unpaid Caregivers Together With a Total Adherence To The Treatment Schedule and Same Safety. *Blood* 2013 Nov;122(21):5587.
- (79) Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood* 2017 September 28;130(13):1514-1522.
- (80) Jönsson B, Ramsey S, Wilking N. Cost effectiveness in practice and its effect on clinical outcomes. *Journal of Cancer Policy; Delivering Affordable Cancer Care in High Income Countries: Papers from a Special Session of Oncology At The Limits, 13th – 15th February 2014* 2014;2(1):12-21.

9- BIBLIOGRAFÍA

- (81) Kenealy M, Patton N, Filshie R, Nicol A, Ho SJ, Hertzberg M, et al. Results of a phase II study of thalidomide and azacitidine in patients with clinically advanced myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and low blast count acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma* 2017 Feb;58(2):298-307.
- (82) Khan C, Pathe N, Fazal S, Lister J, Rossetti JM. Azacitidine in the management of patients with myelodysplastic syndromes. *Therapeutic Advances in Hematology* 2012 Dec;3(6):355-373.
- (83) Komrokji R, Swern AS, Grinblatt D, Lyons RM, Tobiasson M, Silverman LR, et al. Azacitidine in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis of Data from Prospective Studies. *Oncologist* 2018 Feb;23(2):159-170.
- (84) Krejcik Z, Belickova M, Hrustincova A, Votavova H, Jonasova A, Cermak J, et al. MicroRNA profiles as predictive markers of response to azacitidine therapy in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Cancer Biomark* 2018 Mar 30.
- (85) Kuendgen A, Müller-Thomas C, Lauseker M, Haferlach T, Urbaniak P, Schroeder T, et al. Efficacy of azacitidine is independent of molecular and clinical characteristics - an analysis of 128 patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and a review of the literature. *Oncotarget* 2018 Jun 12;;9(45):27882-27894.
- (86) Kuhne F, Mittendorf T, Germing U, Tesch H, Weinberg R, Grabenhorst U, et al. Cost of transfusion-dependent myelodysplastic syndrome (MDS) from a German payer's perspective. *Ann Hematol* 2010 Dec;89(12):1239-1247.
- (87) Kulikov A, Yagudina R, Misikova B. PCN79 Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Myeloid Leukemia and MDS Syndromes (Intermediate and High Risk) Treatment With Azacitidine in the Russian Federation. *Value in Health* 2012;15(7):A423.
- (88) Lanzarone G, G. Lanzarone, M.R. Lanza, C. Maugeri, M. Porrazzo, S. Siragusa, M.E. Mitra, Lanza C, Maugeri M, Porrazzo S, Siragusa S, et al. Analysis of the actual cost of supportive care and hypomethylating agents in a set of patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2015;vol 100 suppl 3:164.
- (89) Lazzaro C, Aloe-Spiriti M, Voso MT, Latagliata R, Buccisano F, Fenu S, et al. Cost Description on a Cohort of 659 Patients with Adult MDS Included into the Italian Lazio Region Registry (the GROM-L). *Blood* 2015;126(23):5237.
- (90) Levy AR, Zou D, Risebrough N, Buckstein R, Kim T, Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2014 Feb;21(1):e29.

- (91) Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN. Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res* 2013 Aug 19;3(3):246-259.
- (92) Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009 Apr 10;27(11):1850-1856.
- (93) Ma X, PhD. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *American Journal of Medicine, The* 2012;125(7):S5.
- (94) MacEwan JP, Yin W, Kaura S, Khan ZM. The value of survival gains in myelodysplastic syndromes. *Am J Manag Care* 2017 Jan 1;23(1):e15.
- (95) Madanat Y, Sekeres MA. Optimizing the use of hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes: Selecting the candidate, predicting the response, and enhancing the activity. *Semin Hematol* 2017 Jul;54(3):147-153.
- (96) Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007 Aug 10;25(23):3503-3510.
- (97) Martin MG, Walgren RA, Procknow E, Uy GL, Stockerl-Goldstein K, Cashen AF, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2009 Sep;84(9):560-564.
- (98) McGhan WF, Al M, Doshi JA, Kamae I, Marx SE, Rindress D. The ISPOR Good Practices for Quality Improvement of Cost-Effectiveness Research Task Force Report. *Value Health* 2009;12(8):1086-1099.
- (99) Miller W, Holden J, George E, Stein K. NICE guidance on azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia, and acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2011 Apr;12(4):326-327.
- (100) Molteni A, Riva M, Borin L, Bernardi M, Pelizzari AM, Freyrie A, et al. The influence of disease and comorbidity risk assessments on the survival of MDS and oligoblastic AML patients treated with 5-azacitidine: A retrospective analysis in ten centers of the "Rete Ematologica Lombarda". *Leuk Res* 2016 Mar;42:21-27.
- (101) Monnickendam G, McKendrick J, Zhu M, Su Y. The implications of non-proportional hazards for the measurement of survival benefit in health technology assessment: current approaches and the role of restricted mean survival time. 2017; Disponible en: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181256/giles.monnickendam.the.implications.of.non-proportional.hazards.for.the.html>. (Acceso: 1 de mayo de 2018).

9- BIBLIOGRAFÍA

- (102) Mozesohn L, Cheung MC, Fallahpour S, Gill T, Maloul A, Zhang L, et al. Azacitidine in the 'real-world': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. *Br J Haematol* 2018 Jun;181(6):803-815.
- (103) Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, Gozzini A, Rivellini F, Lunghi M, et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes : a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer* 2010 Mar 15;116(6):1485-1494.
- (104) Müller-Thomas C, Rudelius M, Rondak I, Haferlach T, Schanz J, Huberle C, et al. Response to azacitidine is independent of p53 expression in higher-risk myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(10):e181.
- (105) Nosslinger T, Tuchler H, Germing U, Sperr WR, Krieger O, Haase D, et al. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2010 Jan;21(1):120-125.
- (106) O'Brien BJ, Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Stat Methods Med Res* 2002 Dec;11(6):455-468.
- (107) Papageorgiou SG, Vasilatou D, Kontos CK, Foukas P, Kefala M, Ioannidou ED, et al. Treatment with 5-Azacitidine improves clinical outcome in high-risk MDS patients in the 'real life' setting: A single center observational study. *Hematology* 2016 Jan;21(1):34-41.
- (108) Papageorgiou SG, Vasilatou D, Kontos CK, Kotsianidis I, Symeonidis A, Galanopoulos AG, et al. The prognostic value of monosomal karyotype (MK) in higher-risk patients with myelodysplastic syndromes treated with 5-Azacitidine. A retrospective analysis of the Hellenic (Greek) MDS Study Group. *Am J Hematol* 2018 Apr 16.
- (109) Papoutselis M, Douvali E, Papadopoulos V, Spanoudakis E, Margaritis D, Tsatalas C, et al. Has introduction of azacytidine in everyday clinical practice improved survival in late-stage Myelodysplastic syndrome? A single center experience. *Leuk Res* 2014 February;38(2):161-165.
- (110) Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thepot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol* 2017 May 10;35(14):1591-1597.
- (111) Polgarova K, Vargova K, Kulvait V, Dusilkova N, Minarik L, Zemanova Z, et al. Somatic mutation dynamics in MDS patients treated with azacitidine indicate clonal selection in patients-responders. *Oncotarget* 2017 Dec 6;8(67):111966-111978.
- (112) Powers A, Faria C, Broder MS, Chang E, Cherepanov D. Hematologic Complications, Healthcare Utilization, and Costs in Commercially Insured Patients with Myelodysplastic Syndrome Receiving Supportive Care. *American Health & Drug Benefits* 2012 Nov;5(7):455-465.

- (113) Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, Ketterling R, Melnick A, Greenberg PL, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol* 2014 Apr 20;32(12):1242-1248.
- (114) Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004;122(13):505-510.
- (115) Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, del Llano J. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004;122(11):423-429.
- (116) Royston P, Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC medical research methodology* 2013;13(1):152.
- (117) Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004;122(17):668-674.
- (118) Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria* 2002;16(4):334-343.
- (119) Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F. Evaluación económica en medicina. *Medicina Clínica* 2004 Mar;122(10):379-382.
- (120) Sampol A, Delgado E, Lopez B. Feasibility and cost-effectiveness of at home azacitidine administration. *Med Clin (Barc)* 2017 Sep 8;149(5):224-225.
- (121) Santini V, Sanna A, Bosi A, Alimena G, Loglisci G, Levis A, et al. An Observational Multicenter Study to Assess the Cost of Illness and Quality of Life in Patients with Myelodysplastic Syndromes in Italy. *Blood* 2011;118(21):1023.
- (122) Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, Garcia S, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989 Jul;74(1):395-408.
- (123) Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw* 2011 Jan;9(1):57-63.

9- BIBLIOGRAFÍA

- (124) Seymour, John F. | Fenaux, Pierre | Silverman, Lewis R. | Mufti, Ghulam J. | Hellström-Lindberg, Eva | Santini, Valeria | List, Alan F. | Gore, Steven D. | Backstrom, Jay | McKenzie, David | Beach, C.L. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* 2010;76(3):218-227.
- (125) Shallis RM, Zeidan AM. More is less, less is more, or does it really matter? The curious case of impact of azacitidine administration schedules on outcomes in patients with myelodysplastic syndromes. *BMC Hematol* 2018 February 1,;18:2. eCollection 2018.
- (126) Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol* 2018 Jan 31;18:8. eCollection 2018.
- (127) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429-2440.
- (128) Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* 2018;8(5):47.
- (129) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- (130) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2017.
- (131) Tikhonova IA, Hoyle MW, Snowsill TM, Cooper C, Varley-Campbell JL, Rudin CE, et al. Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2017 Mar;35(3):363-373.
- (132) Tobiasson M, Dybedahl I, Holm MS, Karimi M, Brandefors L, Garelius H, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer Journal* 2014;4(3):e189.
- (133) Tomonaga M, Kamae I. Cost-effectiveness analysis of azacitidine for myelodysplastic syndromes in Japan. *Rinsho Ketsueki* 2012 Mar;53(3):310-317.
- (134) Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol* 2014 Aug 1;32(22):2380-2385.

- (135) Uno H, Tian L, Cronin A, Battioui C, Horiguchi M. survRM2-package: Comparing Restricted Mean Survival Time 2017.
- (136) Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ* 2017 Dec 28.
- (137) van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ* 1994;3(5):309-319.
- (138) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002 Oct 1;100(7):2292-2302.
- (139) Wang R, Gross CP, Frick K, Xu X, Long J, Raza A, et al. The impact of hypomethylating agents on the cost of care and survival of elderly patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012 Nov;36(11):1370-1375.
- (140) Wijeyesundera HC, Wang X, Tomlinson G, Ko DT, Krahn MD. Techniques for estimating health care costs with censored data: an overview for the health services researcher. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:145-155.
- (141) Woodhams R, Evans J, Edwards J, Metcalfe S, Murray P, Arnold J, et al. Real World Outcomes from Funded Cancer Medicines in New Zealand (NZ) Compared with Published Clinical Trials. *Clin Ther* 2017;39(8):e46.
- (142) Woods B, Reville P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health* 2016;19(8):929-935.
- (143) Xicoy B, Jimenez MJ, Garcia O, Bargay J, Martinez-Robles V, Brunet S, et al. Results of treatment with azacitidine in patients aged \geq 75 years included in the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Lymphoma* 2014 Jun;55(6):1300-1303.
- (144) Zeidan AM, Stahl M, Hu X, Wang R, Huntington SF, Podoltsev NA, et al. Long-term survival of older patients with MDS treated with HMA therapy without subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2018 Feb 15;131(7):818-821.
- (145) Zeidan AM, Wang R, Davidoff AJ, Ma S, Zhao Y, Gore SD, et al. Disease-related costs of care and survival among Medicare-enrolled patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2016 May 15;122(10):1598-1607. (a).
- (146) Zeidan AM, Wang R, Gross CP, Gore SD, Huntington SF, Prebet T, et al. Modest improvement in survival of patients with refractory anemia with excess blasts in the hypomethylating agents era in the United States. *Leuk Lymphoma* 2016 ;58(4):982-985. (b).

10- ANEXOS

ANEXO 1- Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (reunión de 27 de octubre de 2016).



Hospital Clínic Universitari



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 27 de octubre de 2016, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Análisis de la relación coste-efectividad del tratamiento con azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Hematología y cuyo investigador principal es la Dra. Mar Tormo Díaz, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos de la realización de la Tesis Doctoral de Doña Teresa Torrecilla.

Valencia, 27 de octubre de 2016.

Fdo. : D. Antonio Peláez Hernández
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 2- Calificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el estudio MTT-AZA-2016-1.



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a TERESA TORRECILLA JUNYENT

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **8 de septiembre de 2016**, por **D^a TERESA TORRECILLA JUNYENT**, para la clasificación del estudio titulado **"Análisis de la relación coste-efectividad del tratamiento con azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico en el Hospital Clínico Universitario de Valencia"**, con código **MTT-AZA-2016-01** y cuyo promotores son **"María del Mar Tormo Díaz y María Teresa Torrecilla Junyent"**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a **16 de septiembre de 2016**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.