

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v23i1.7611](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611)

# Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México

## Economic evaluation of the use of thrombopoietin receptor agonists in adult patients with primary immune thrombocytopenia in Mexico.

Fernando Carlos-Rivera,<sup>1</sup> Jorge Antonio Guzmán-Caniupan,<sup>2</sup> Mónica Alva-Esqueda,<sup>3</sup> Therese Aubry de Maraumont,<sup>4</sup> Luis Miguel Camacho-Cordero<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Comparar, mediante un modelo analítico de decisión, los costos y las efectividades de romiplostim, eltrombopag y observar y rescatar en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Análisis comparativo de costos y desenlaces en salud entre dos o más intervenciones mutuamente excluyentes. Se combinó un árbol de decisión con un proceso de Markov a 24 semanas, examinando la proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global dependiente del antecedente de esplenectomía y la intervención recibida. Se evaluaron los costos de adquisición de los agentes estudiados, del manejo de los pacientes (consultas, estudios de laboratorio), de la atención de eventos hemorrágicos (visita a urgencias-especialidad o ingreso hospitalario, con potencial uso de terapias de rescate) y del tratamiento de eventos adversos graves. La información clínica se obtuvo de la bibliografía y los parámetros económicos corresponden, en general, al Instituto Mexicano del Seguro Social.

**RESULTADOS:** Los costos totales fueron más bajos con observar y rescatar (\$177,545 pesos mexicanos), seguidos de romiplostim (\$260,768) y eltrombopag (\$271,738). Por mucho, romiplostim tuvo la proporción más alta de pacientes con respuesta plaquetaria global (84.7 vs 46.3% con eltrombopag y 11.2% con observar y rescatar). El costo promedio por paciente que alcanzó respuesta plaquetaria global fue más bajo (mejor) con romiplostim. Tomando a la conducta de observar y rescatar como referencia, el costo por paciente adicional con respuesta plaquetaria global fue más bajo (mejor) con romiplostim que con eltrombopag (\$113,274 vs \$268,245). Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados son robustos.

**CONCLUSIONES:** Romiplostim es costo-efectivo frente a observar y rescatar y dominante (menos costoso y más efectivo) con respecto a eltrombopag.

**PALABRAS CLAVE:** Evaluación económica; trombocitopenia inmunitaria; romiplostim; eltrombopag; México.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To compare, by an analytic decision-making model, both the costs and effectiveness of romiplostim, eltrombopag and watch and rescue (W&R) in adult patients with primary immune thrombocytopenia in Mexico.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacoeconomía.

<sup>2</sup> Departamento de Acceso.

AHS Health Consulting, SAS de CV, Huixquilucan, Estado de México, México.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacoeconomía.

<sup>4</sup> Departamento de Economía de la Salud.

Amgen México, SA de CV, Ciudad de México, México.

**Recibido:** marzo 2022

**Aceptado:** mayo 2022

### Correspondencia

Fernando Carlos Rivera

fernando.carlos@ahs-mex.com

### Este artículo debe citarse como:

Carlos-Rivera F, Guzmán-Caniupan JA, Alva-Esqueda M, Aubry de Maraumont T, Camacho-Cordero LM. Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México. Hematol Méx 2022; 23 (1): 17-27.

**MATERIALS AND METHODS:** A comparative analysis of costs and health outcomes among two or more mutually exclusive interventions. We combined a decision tree with a 24-weeks Markov process, examining the proportion of patients with overall platelet response depending on the history of splenectomy and the received intervention. Those patients without overall platelet response entailed a higher risk of bleeding-related episodes. We evaluated the acquisition costs of the study agents plus the costs of management of patients (consultations, laboratory tests), the costs due to bleeding-related episodes (urgency/specialty visit or inpatient care, with potential use of rescue therapies) and the treatment of serious adverse events. The clinical information was gathered from literature, while the economic parameters correspond, in general, to the Mexican Institute of Social Security.

**RESULTS:** Total costs were lower with W&R (\$177,545 Mexican pesos), followed by romiplostim (\$260,768) and eltrombopag (\$271,738). The proportion of patients with overall platelet response was by far much higher with romiplostim (84.7% vs 46.3% with eltrombopag and 11.2% with W&R). The average cost per patient reaching overall platelet response was lower (better) with romiplostim. Taking W&R as a reference, the cost per additional patient with overall platelet response was lower (better) with romiplostim than eltrombopag (\$113,274 vs \$268,245). The sensitivity analyses showed the results are robust.

**CONCLUSIONS:** Romiplostim is cost-effective compared to W&R and dominant (less costly and more effective) against eltrombopag.

**KEYWORDS:** Economic evaluation; Immune thrombocytopenia; Romiplostim; Eltrombopag; Mexico.

## ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmunitaria primaria (antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria) es un trastorno hemorrágico autoinmunitario adquirido donde los autoanticuerpos antiplaquetas se unen a antígenos de la superficie plaquetaria acelerando su destrucción; aunado a esto, también ocurre producción medular deficiente, lo que puede exacerbar el cuadro.<sup>1</sup> Se distingue por trombocitopenia aislada, definida como una cuenta plaquetaria en sangre periférica inferior a  $100 \times 10^9/L$  sin causa aparente.<sup>2</sup> La trombocitopenia inmunitaria primaria afecta tanto a niños como adultos. Se estima que la incidencia de este padecimiento en adultos es de 3.3 casos por cada 100,000 adultos por año, y que la prevalencia de esta condición en individuos adultos es de 9.5 casos por cada 100,000 habi-

tantes.<sup>3</sup> La media de edad en todos los países es de 56 años.<sup>1</sup> El cuadro clínico es variable; incluye desde cursos asintomáticos hasta cuadros de hemorragias en diferentes grados de intensidad. La intensidad del sangrado va de la mano con las cifras plaquetarias. La gravedad de la trombocitopenia se asocia con factores adicionales, como la edad, comorbilidades, estilo de vida y procedimientos quirúrgicos.<sup>4</sup> La trombocitopenia inmunitaria primaria se clasifica con base en su duración: de reciente diagnóstico (primeros tres meses), persistente (de 3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses de duración).<sup>5</sup>

El objetivo general del tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria es obtener una cuenta plaquetaria considerada segura y que evite la hemorragia mayor (generalmente por encima de  $20\text{-}30 \times 10^9/L$ ), con toxicidad mínima

y que permita optimizar la calidad de vida del paciente.<sup>1,5</sup> El manejo inicial (tratamiento de primera línea) de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico incluye corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona, prednisona o prednisolona), inmunoglobulina intravenosa (IgG IV) o inmunoglobulina anti-D. El tratamiento de emergencia o de rescate de las hemorragias que ponen en riesgo la vida del paciente incluye una combinación de los tratamientos considerados iniciales (por ejemplo, corticosteroides IV y, usualmente, IgG IV). Las transfusiones de plaquetas pueden contribuir a la mejoría.<sup>5</sup> Los pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria persistente que fallan al tratamiento de primera línea son aptos a la esplenectomía.<sup>1</sup>

Los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-ra; por ejemplo, romiplostim y eltrombopag) estimulan la producción de plaquetas sin la producción de anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos. Se recomiendan en casos de trombocitopenia persistente, grave o ambas posterior a la esplenectomía, en caso de cronicidad o en los que no desean o tienen contraindicaciones para ser esplenectomizados.<sup>1,4,5</sup> Este estudio tuvo como objetivo desarrollar una evaluación económica de la administración de los TPO-ra en México, desde la perspectiva del sector público de salud como pagador.

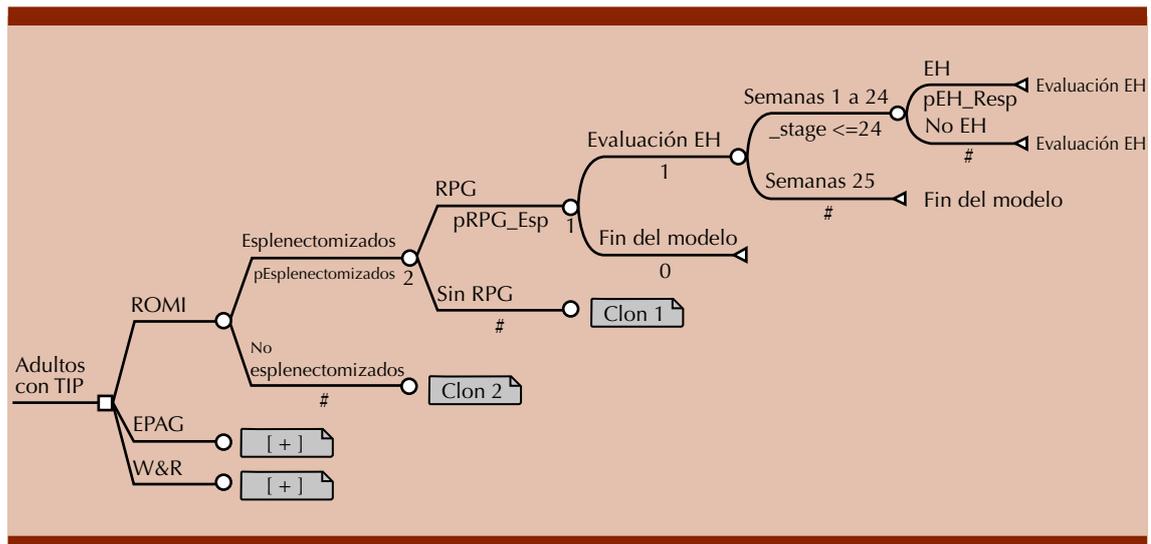
## MATERIALES Y MÉTODOS

Evaluación económica es el análisis comparativo de costos y desenlaces en salud entre dos o más intervenciones mutuamente excluyentes.<sup>6</sup> Análisis de costo-efectividad desarrollado conforme a las recomendaciones establecidas en la guía para la conducción de estudios de evaluación económica en México.<sup>7</sup> La población objetivo del modelo farmacoeconómico se compuso por pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria resistentes a tratamientos

convencionales y terapias de rescate y pacientes adultos no esplenectomizados que tuvieran contraindicación para cirugía.<sup>8</sup> Las intervenciones competitivas evaluadas fueron: romiplostim a dosis inicial de 1 µg/kg de peso corporal una vez por semana por vía subcutánea, con incrementos de 1 µg/kg de peso corporal por semana hasta alcanzar recuento plaquetario igual o mayor de  $50 \times 10^9/L$ ; eltrombopag, con dosis de 25 a 75 mg cada 24 horas, administrado por vía oral, y observar y rescatar (W&R), que consiste en administrar únicamente tratamiento de rescate en casos de eventos hemorrágicos que así lo ameriten. Los tratamientos de rescate pueden ser IgG IV, inmunoglobulina anti-D, esteroide IV o transfusión de plaquetas. El análisis contempló un horizonte temporal de 24 semanas, que representa la duración del tratamiento durante la fase de evaluación controlada por placebo en los ensayos clínicos pivotaes de romiplostim y eltrombopag.<sup>9,10</sup>

### Modelo de decisión

Se diseñó un árbol de decisión complementado por un proceso de Markov en Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Richmond, VA, Estados Unidos). La **Figura 1** despliega la estructura simplificada del modelo. Brevemente, los pacientes se dividieron en cuatro categorías principales según el antecedente de esplenectomía y si alcanzaron respuesta plaquetaria global (definida como la obtención de un conteo de plaquetas igual o mayor a  $50 \times 10^9/L$  en por lo menos 4 semanas durante el tiempo que dure el tratamiento, excluyendo las respuestas registradas por administración de tratamiento de rescate<sup>11</sup>). La proporción de pacientes previamente esplenectomizados (34.1%)<sup>12</sup> fue igual para todas las intervenciones, en tanto que las probabilidades de respuesta plaquetaria global dependieron del antecedente de esplenectomía y del tratamiento recibido. A cada una de las cuatro categorías de paciente se le asignó una probabilidad semanal



**Figura 1.** Representación gráfica (simplificada) del modelo de decisión.  
 EH: evento hemorrágico; EPAG: eltrombopag; ROMI: romiplostim; RPG: respuesta plaquetaria global; TIP: trombocitopenia inmunitaria primaria; W&R: observar y rescatar; pEsplenectomizados: proporción de pacientes con antecedente de esplenectomía; pRPG\_Esp: proporción de pacientes esplenectomizados tratados con romiplostim que alcanzan respuesta plaquetaria global; pEH\_Resp: probabilidad semanal de evento hemorrágico en los pacientes con respuesta plaquetaria global; \_stage: número de ciclo actual en el modelo; #: complemento de la probabilidad referida.  
 Los nodos definidos como clon se encuentran numerados y resaltados; el símbolo [+] indica que la estructura es idéntica a la de romiplostim, aunque con distintas probabilidades de respuesta.  
 Fuente: Elaboración propia en el programa TreeAge® Pro (TreeAge Software LLC, Williamstown, MA, Estados Unidos).

de ocurrencia de eventos hemorrágicos, que fue constante e independiente del tratamiento recibido. Los eventos hemorrágicos se asocian con costos adicionales.

Las proporciones de pacientes con respuesta plaquetaria global en el grupo de romiplostim corresponde a los datos publicados por Kuter y su grupo.<sup>9</sup> Para eltrombopag, se usan las estimaciones derivadas de una comparación indirecta entre ambos TPO-ra.<sup>11</sup> Los datos de eficacia de W&R provienen de un análisis combinado de los grupos de control en los ensayos clínicos pivotaes de romiplostim y eltrombopag.<sup>13</sup> Las probabilidades semanales de ocurrencia de eventos hemorrágicos, condicionales al estado de esplenectomía y a la obtención de respuesta

plaquetaria global, también se obtuvieron del artículo publicado por Fust y su grupo.<sup>13</sup>

**Uso de recursos y costos**

Conforme a la perspectiva del estudio, únicamente se evaluaron los costos directos médicos. En particular, el modelo contempló los siguientes rubros de gasto: *i*) adquisición de romiplostim o eltrombopag; *ii*) manejo del paciente, que incluye la administración de romiplostim, las consultas médicas de especialidad (o ambas) como parte del seguimiento habitual de los pacientes y estudios de laboratorio que suelen solicitarse para vigilarlos durante el tratamiento; *iii*) atención de los eventos hemorrágicos, ya sea con hospitalización, visita al servicio de

urgencias o consulta extra de especialidad, más la necesidad de administrar terapias de rescate en ciertos casos; *iv*) tratamiento de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los costos se expresan en pesos mexicanos del año 2022.

De acuerdo con un panel de expertos organizado con motivo del presente estudio e integrado por siete especialistas en hematología, quienes prestan sus servicios en distintas instituciones públicas de salud del país, un vial de 250 µg de romiplostim es suficiente para tratar a la vasta proporción de pacientes, de tal manera que para efectos del análisis económico se consideró el costo total de un vial por paciente a la semana. En el caso de eltrombopag, se usó un costo promedio ponderado basado en las dosis diarias reportadas en su ensayo clínico pivotal (el 20.8% recibió 25 mg, el 35.1%, 50 mg y un 43.9%, 75 mg).<sup>10</sup>

El costo unitario por administración de romiplostim contemplado en el modelo equivale al de una visita al servicio de Curaciones en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).<sup>14</sup> El costo por manejo del paciente se basa en el uso de servicios médicos recomendados como parte del seguimiento y monitoreo, según lo publicado por Fust y colaboradores,<sup>13</sup> quienes consultaron las informaciones para prescribir de cada uno de los agentes. El costo por episodio de eventos hemorrágicos se estimó en función del tipo de atención recibida: hospitalización por hemorragia (≈ 9%), visita a urgencias por hemorragia (≈ 33%) y consulta de especialidad sin hemorragia (≈ 58%), y de la proporción de episodios en donde se administró terapia de rescate (59.5% del total). Estos porcentajes se derivaron de Lin y colaboradores.<sup>15</sup> Con datos de Altomare y su grupo,<sup>16</sup> Lin y colaboradores<sup>15</sup> y de Wietz y su grupo,<sup>17</sup> se estimó que el 9.9 y 21.4% de las hospitalizaciones son causadas por hemorragias de tipo intracranial y gastrointestinal,

respectivamente. El resto de las hospitalizaciones se agrupó en una categoría general. Las opciones de terapia de rescate consideradas en el análisis fueron esteroides intravenosos (dexametasona y metilprednisolona), transfusión de plaquetas, IgG IV y antifibrinolítico (ácido aminocaproico). La probabilidad de administración de estas terapias se obtuvo de Meillón-García y su grupo,<sup>2</sup> mientras que las dosis asignadas provienen de publicaciones recientes,<sup>5,18</sup> usándose en los cálculos un peso corporal promedio de 70 kg.<sup>19</sup> Los precios de eltrombopag y los medicamentos implicados en la terapia de rescate se determinaron con información del Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública.<sup>20</sup> El costo por egreso hospitalario según tipo de eventos hemorrágicos corresponde a los costos de los siguientes grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) en el IMSS:<sup>21</sup> hemorragia intracranial (GRD 066), hemorragia gastrointestinal (GRD 379) y otras hemorragias mayores (GRD 813). A la transfusión de plaquetas se le asignó el costo del GRD número 951.<sup>21</sup> Es importante señalar que tanto los costos unitarios de servicios como los de GRD están reportados a valores a nivel operativo sustantivo y que los costos de GRD<sup>21</sup> se actualizaron por inflación a febrero de 2022.

Las tasas de eventos adversos graves reportadas por Cines y su grupo<sup>22</sup> para romiplostim y W&R se transformaron a probabilidad semanal aplicando la siguiente fórmula:  $(r/100)/(365.25/7)$ , donde *r* es la tasa de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, expresada por cada 100 años-paciente-observación (por ejemplo, 7.8 para romiplostim), 365.25 es el número promedio de días en un año y 7 es el número de días que contiene una semana. Para eltrombopag se aplicó la misma fórmula, con un valor de *r* igual a 17.9, calculado como el producto de 1.09 (la razón de riesgos de eventos adversos graves con eltrombopag vs placebo)<sup>23</sup> y 16.4 (el valor de *r* para W&R).<sup>22</sup> El costo de tratamiento de un

evento adverso grave equivale al costo a nivel operativo sustantivo del GRD 918 en el IMSS para 2020,<sup>21</sup> actualizado por inflación.

### Variación e incertidumbre

El **Cuadro 1** muestra los parámetros principales del modelo, incluyendo los valores mínimo y máximo aplicados a cada variable implicada en el análisis de sensibilidad determinístico de tipo univariado, cuyos resultados se muestran en forma de diagramas de tornado. Los rangos de variación considerados representan el intervalo de confianza o, en su defecto, valores estimados al aplicar un porcentaje de variación relativa con respecto al valor del caso base. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, que consistió en una simulación de Monte Carlo de segundo orden con mil iteraciones. Se asignó una distribución beta a las proporciones, probabilidades y tasas, en tanto que a los costos les correspondió una distribución gamma aproximada con la media y el error estándar.<sup>24</sup>

## RESULTADOS

El **Cuadro 2** muestra los resultados del análisis para el caso base. El costo total por paciente más bajo fue el de W&R (\$177,545) y el más caro el de eltrombopag (\$260,768). Por rubro de gasto, la adquisición de TPO-ra representó el costo más importante en romiplostim y eltrombopag, seguido por la atención de eventos hemorrágicos. En W&R, el costo asociado con la atención de eventos hemorrágicos fue el rubro de mayor gasto. En relación con la efectividad, claramente romiplostim representó la intervención con la proporción más alta de pacientes con respuesta plaquetaria global (casi 85%), seguida de lejos por eltrombopag (46.3%) y en último lugar se ubica W&R, con apenas un 11.2%.

El costo promedio por cada paciente que alcanzó respuesta plaquetaria global a las 24 semanas

fue mucho más bajo con romiplostim que con las otras dos alternativas. En cuanto al análisis incremental, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de romiplostim vs W&R fue más baja (i.e., mejor) que la RCEI de eltrombopag vs W&R (\$113,274 vs \$268,245, respectivamente). De hecho, romiplostim resultó dominante sobre eltrombopag, ya que tuvo un menor costo total por paciente y mayor proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global.

La **Figura 2** despliega los diagramas de tornado para las RCEI de romiplostim vs sus comparadores. En general, las variables con mayor influencia sobre la RCEI fueron las probabilidades de alcanzar respuesta plaquetaria global con cada intervención, el costo asignado a los eventos hemorrágicos y los costos de adquisición de romiplostim y eltrombopag. Romiplostim dominó a eltrombopag en la mayor parte de los análisis univariados. La RCEI de romiplostim vs W&R obtenida con el análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) [\$105,462] fue similar a la del caso base. El ASP también arrojó que romiplostim fue dominante sobre eltrombopag en el 77.1% de las simulaciones generadas.

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron los costos y la efectividad de tres intervenciones para el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria resistentes a tratamientos convencionales y terapias de rescate, y en pacientes no esplenectomizados que tuvieran contraindicación para cirugía. Los resultados de la evaluación económica sugieren que la administración de romiplostim representa una intervención dominante (i.e., menos costosa y más efectiva) que la administración de eltrombopag. Asimismo, romiplostim puede considerarse costo-efectivo frente a la estrategia de W&R, ya que la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) calculada para romiplostim vs W&R

Cuadro 1. Parámetros del modelo

Variable	Valor del caso base (VCB)	Intervalo	Referencia
Pacientes previamente esplenectomizados	34.1%	29.1-39.2%	Snell Taylor, 2021 <sup>12</sup>
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global, romiplostim			Kuter, 2008 <sup>9</sup> y Fust, 2018 <sup>13</sup>
Esplenectomizados	78.6%	62.8-89.2%	
No esplenectomizados	87.8%	73-95.4%	
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global, eltrombopag			Fust, 2018 <sup>13</sup>
Esplenectomizados	35.5%	20.2-55.2%	
No esplenectomizados	51.9%	28.8-75.8%	
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global, observar y rescatar			Fust, 2018 <sup>13</sup>
Esplenectomizados	4.76%	0.8-17.4%	
No esplenectomizados	14.5%	7.3-26.3%	
Probabilidad* de evento hemorrágico, pacientes con respuesta plaquetaria global			Fust, 2018 <sup>13</sup>
Esplenectomizados	0.039	0.026-0.059	
No esplenectomizados	0.031	0.020-0.047	
Probabilidad* de evento hemorrágico, pacientes sin respuesta plaquetaria global			
Esplenectomizados	0.151	0.126-0.179	Fust, 2018 <sup>13</sup>
No esplenectomizados	0.128	0.104-0.158	
Tasa semanal de evento(s) adverso(s) graves			Cines, 2015 <sup>22</sup> y Puavilai, 2020 <sup>23</sup>
Romiplostim	0.0015	0.0012-0.0018	
Eltrombopag	0.0034	0.0020-0.0054	
Observar y rescatar	0.0031	0.0019-0.0050	
Costo por vial de romiplostim 250 µg	7,343.00	VCB ± 5%	Amgen México
Costo diario por adquisición de eltrombopag	\$797.43	VCB ± 10%	Cálculo propio <sup>†</sup>
Costo semanal por manejo de paciente			Cálculo propio con datos de Fust, 2018 <sup>13</sup> y costos unitarios IMSS, 2022 <sup>14</sup>
Romiplostim	\$799.18	VCB ± 20%	
Eltrombopag	\$843.58	VCB ± 20%	
Observar y rescatar	\$576.28	VCB ± 20%	
Costo por atención de un evento hemorrágico	\$54,179.67	VCB ± 20%	Cálculo propio <sup>†</sup>
Costo de tratamiento de un evento adverso grave	\$20,176.59	VCB ± 20%	Cálculo propio <sup>†</sup>

\* Semanal.

<sup>†</sup> Ver descripción en el texto.<sup>‡</sup> Equivale al costo a nivel operativo sustantivo del grupo relacionado con el diagnóstico (GRD) 918 en el IMSS 2020,<sup>21</sup> actualizado por inflación.

**Cuadro 2.** Resultados del análisis para el caso base

Descripción	Observar y rescatar	Eltrombopag	Romiplostim
Costo total por paciente	\$177,545	\$271,738	\$260,768
Adquisición de TPO-ra	No aplica	\$133,968	\$176,232
Manejo del paciente*	\$13,831	\$20,246	\$19,180
Atención de eventos hemorrágicos	\$162,213	\$115,877	\$64,630
Tratamiento de eventos adversos graves	\$1501	\$1646	\$726
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global	11.2%	46.3%	84.7%
Razón de costo-efectividad promedio <sup>†</sup>	\$1,586,619	\$586,846	\$308,014
Razón de costo-efectividad incremental de comparador vs observar y rescatar	Referencia	\$268,245	\$113,274
Razón de costo-efectividad incremental de comparador vs eltrombopag	No aplica	Referencia	Dominante <sup>‡</sup>

\* Incluye la administración de romiplostim y las consultas médicas como parte del seguimiento habitual de los pacientes, así como los estudios de laboratorio que suelen solicitarse para vigilarlos durante el tratamiento.

<sup>†</sup> Costo promedio por cada paciente que logra respuesta plaquetaria global con cada intervención.

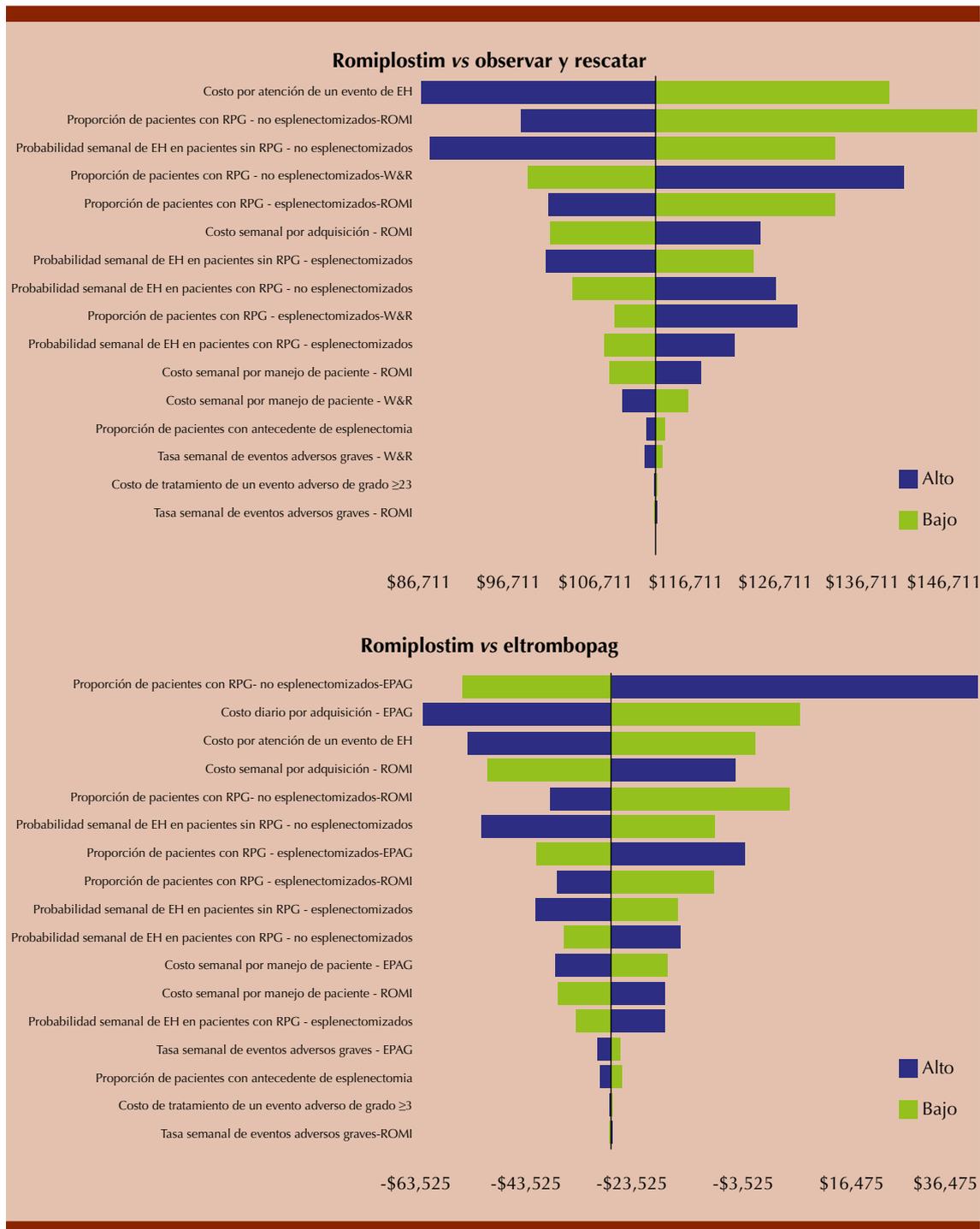
<sup>‡</sup> Indica que romiplostim es menos costoso y más efectivo que eltrombopag. Cifras redondeadas.

es más baja que cualquiera de las razones de costo-efectividad promedio. El costo promedio para obtener una respuesta plaquetaria global fue sustancialmente más bajo con romiplostim que con eltrombopag o W&R. En general, estos resultados son consistentes con los hallazgos publicados por Fust y su grupo.<sup>13</sup> Las estimaciones de RCEI fueron moderadamente sensibles al precio de romiplostim, ya que dentro de dicha estrategia el costo de adquisición de romiplostim fue precisamente el rubro de gasto con mayor importancia. Debido a la relevancia del costo atribuible a eventos hemorrágicos no sorprende que las variables con mayor influencia fueran precisamente las probabilidades de respuesta plaquetaria global y la probabilidad de experimentar eventos hemorrágicos en los pacientes sin respuesta, además del propio costo de atención de eventos hemorrágicos. Las conclusiones del análisis farmacoeconómico se consideran robustas, puesto que en la gran mayoría de las simulaciones generadas durante el análisis de sensibilidad probabilístico se observó que romiplostim fue costo-efectivo frente

a W&R y dominante al ser comparado contra eltrombopag.

Hay varias limitaciones que vale la pena destacar. Por un lado, no existe un ensayo clínico con diseño adecuado en donde se hayan comparado directamente romiplostim y eltrombopag, por lo que las estimaciones de efectividad relativa de eltrombopag vs romiplostim provienen de una comparación indirecta basada en métodos bayesianos.<sup>11</sup> Es importante hacer notar que se decidió usar ese abordaje en lugar de tomar estimaciones de efectividad de algún metanálisis en red publicado recientemente debido a que en estos últimos hay diferencias relevantes en las duraciones de los ensayos clínicos que podrían repercutir en los resultados. Otra limitación tiene que ver con el horizonte temporal definido para la evaluación económica (24 semanas). Horizontes más amplios requerirían supuestos adicionales sobre el comportamiento de los tratamientos en el largo plazo.

Para efectos del presente análisis, se asignó un costo de aplicación subcutánea de romiplostim



**Figura 2.** Diagramas de tornado para la razón de costo-efectividad incremental. EH: evento hemorrágico; EPAG: eltrombopag; ROMI: romiplostim; RPG: respuesta plaquetaria global; W&R: observar y rescatar.

igual al de una consulta en el servicio de Curaciones del IMSS, a valor de nivel operativo sustantivo. Si hubiera individuos que se autoadministran el producto en su domicilio, el costo del manejo de los pacientes con romiplostim estaría un poco sobrestimado. Una limitación adicional relacionada con los costos es que el monto asignado al costo por atención de eventos hemorrágicos se basa en diversas fuentes de información, al igual que la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos graves. También hay que señalar que el costo de atención por eventos hemorrágicos no distingue entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados.

Resulta complejo comparar los resultados de esta investigación con los de otros estudios económicos disponibles en la bibliografía. El abordaje aquí usado, enfocado en el costo por respuesta a 24 semanas, es claramente similar al de Fust y su grupo.<sup>13</sup> En cambio, la mayor parte de los estudios farmacoeconómicos publicados han optado por horizontes temporales de por vida y por reportar los años de vida ajustados por calidad como medida de desenlace final. No obstante, es posible argumentar que, si los resultados a 24 semanas se extrapolaran a mayor periodo, posiblemente romiplostim sería considerado costo-efectivo vs W&R y dominante frente a eltrombopag. También es importante señalar que los resultados aquí presentados solo pueden considerarse válidos para instituciones con vectores de costos similares a los del IMSS y para los precios utilizados en el análisis.

Sería deseable que en un futuro se disponga de comparaciones directas entre romiplostim y eltrombopag obtenidas mediante ensayos clínicos controlados, y que surja más evidencia publicada en torno a la relación existente entre respuesta plaquetaria global (y falta de respuesta) y ocurrencia de eventos hemorrágicos. De igual manera, sería deseable contar con información local más detallada sobre el manejo de los

pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria en México y sus preferencias por diversos estados de salud.

## CONCLUSIONES

Romiplostim representa una intervención dominante frente a eltrombopag, con un ahorro promedio por paciente de casi 11 mil pesos y mayor efectividad esperada (proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global igual a 84.7 vs 46.3%, respectivamente) para la combinación de parámetros que integraron el caso base del análisis. De igual manera, romiplostim ofrece una notable ganancia en efectividad en comparación con W&R (7.57 veces más probable que el paciente alcance respuesta plaquetaria global con romiplostim vs W&R, en donde solo un 11.2% de pacientes alcanzó respuesta plaquetaria global), a un costo incremental razonable, siendo considerada una intervención costo-efectiva.

## REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica. Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, 2019.
2. Meillón-García LA, García-Chávez J, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Espíndola GR, Martínez-Murillo C. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gac Méd Méx* 2014; 150 (4): 279-88.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129 (21): 2829-2835. doi: 10.1182/blood-2017-03-754119.
4. Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med Int Méx* 2020; 36 (5): 660-69. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151>.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (22): 3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
6. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance G, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3<sup>rd</sup> ed. UK: Oxford University Press, 2005.

7. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. Consejo de Salubridad General. Edición diciembre 2017.
8. Edición 2021 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación. Lunes 26 de abril de 2021.
9. Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9610): 395-403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
10. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377 (9763): 393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
11. Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30 (1): 129-30. doi: 10.1017/S0266462313000767.
12. Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, Saul B, Yu Y, Alam N et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic immune thrombocytopenia in European Clinical Practice. *Adv Ther* 2021; 38 (5): 2673-2688. doi: 10.1007/s12325-021-01727-5.
13. Fust K, Parthan A, Li X, Sharma A, Zhang X, Campioni M, et al. Cost per response analysis of strategies for chronic immune thrombocytopenia. *Am J Manag Care* 2018; 24 (8 Spec No.): SP294-SP302.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2022, desagregados. Anexo a la solicitud No. 330018022001616 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.
15. Lin J, Zhang X, Li X, Chandler D, Altomare I, Wasser JS, et al. Cost of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: A population-based retrospective cohort study of administrative claims data for commercial payers in the United States. *Clin Ther* 2017; 39 (3): 603-609.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.023.
16. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 231-9. doi: 10.2147/CLEP.S105888
17. Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, et al. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (5): 789-96. doi: 10.1185/03007995.2012.684046.
18. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and management of immune thrombocytopenia (ITP) in the emergency department: current perspectives. *Open Access Emerg Med* 2022; 14: 25-34. doi: 10.2147/OAEM.S331675.
19. Lugo-Alfárez LA. Experiencia en el curso clínico en trombocytopenia inmune primaria en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo del 2008-2012. Tesis de Licenciatura. Medicina-Química. Fecha de publicación: 2014. Disponible en <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/14792> [Acceso: Enero 18, 2022].
20. Consulta dinámica al Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública (PAAASOP), actualizado al 9/02/2022. Disponible en <https://procuracompranet.hacienda.gob.mx/paaasopdashboard/> [Acceso: Febrero 24, 2022].
21. Instituto Mexicano del Seguro Social. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Costo Unitario\_2020. Nivel Operativo-Sustantivo. Anexo a la solicitud No. 330018022001619 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.
22. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, Godeau B, Provan D, Lyons R, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol* 2015; 102 (3): 259-70. doi: 10.1007/s12185-015-1837-6.
23. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol* 2020; 188 (3): 450-459. doi: 10.1111/bjh.16161.
24. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012; 32 (5): 722-32. doi: 10.1177/0272989X12458348.