

Costo-efectividad de 18FDG-PET/CT vs CT al final del tratamiento en pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin

18FDG-PET/CT cost-effectiveness compared to CT at the end of treatment in pediatric Hodgkin's lymphoma patients

Mario García-Molina¹, Liliana Chicaíza-Becerra¹,
Alexander Moreno- Calderon¹, Víctor Prieto- Martínez¹,
Isabel Sarmiento-Urbina² y Adriana Linares-Ballesteros¹

1 Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. mgarciamo@unal.edu.co; lachicaizab@unal.edu.co; ingindmoreno@gmail.com; vaprietom@unal.edu.co; talinaresb@unal.edu.co

2 Fundación Hospital La Misericordia. Bogotá, Colombia. isabelasarmiento@gmail.com

Recibido 3 Marzo 2013/Enviado para Modificación 10 Julio 2013/Aceptado 16 Agosto 2013

RESUMEN

Objetivo Estimar la costo-efectividad de 18FDG-PET/CT comparado con CT seguido de 18FDG-PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la evaluación al final del tratamiento en pacientes menores de 18 años con Linfoma Hodgkin (LH).

Métodos Se construyó un árbol de decisión donde se comparó el uso de 18FDG-PET/CT con CT seguido de 18FDG-PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la detección de lesión residual. El resultado se midió en Años de Vida Ganados (AVG). Se calculó la razón de costo-efectividad incremental. Se utilizó como umbral 3 veces el PIB per cápita por año AVG. Valores expresados en pesos colombianos de 2010 (1 US dólar = \$ 1 897,89) Se realizaron análisis de sensibilidad univariados, bivariados y probabilísticos.

Resultados Suponiendo un diferencial en AVG entre verdaderos positivos y falsos negativos de 13 meses, el costo de un AVG adicional con 18FDG-PET/CT comparado con CT seguido de 18FDG-PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la evaluación al final del tratamiento en pacientes pediátricos con LH fue \$ 34 508 590.

Conclusión Si el diferencial de esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos es de al menos un 1,03 años, el uso de 18FDG-PET/CT en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con LH, es una estrategia costo-efectiva para Colombia.

Palabras Clave: Análisis costo-beneficio, Enfermedad de Hodgkin, tomografía de emisión de positrones, pediatría (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective Estimating the cost-effectiveness of 18FDG-PET/CT (positron emission tomography) compared to computer tomography (CT) followed by 18FDG-PET/CT as a confirmatory test for a positive case at the end of treatment in Hodgkin's lymphoma (HL) patients under 18 years-old.

Methods A decision tree was built for comparing 18FDG-PET/CT to CT followed by 18FDG-PET/CT as a confirmatory test for a positive case in detecting residual lesions; outcome was measured in life years gained (LYG). The cost-effectiveness ratio was calculated; the threshold was 3 times the per capita GDP per LYG. Values were expressed in Colombian pesos for 2010 (1 US dollar=\$ 1,897.89) and submitted to deterministic and probabilistic sensitivity analysis.

Results Assuming a difference of 13 months in true positives' life expectancy compared to that for false negatives, the cost of an additional LYG with 18FDG-PET/CT compared to CT followed by 18FDG-PET/CT as a confirmatory test for a positive case when evaluating the end of pediatric HL patients' treatment was \$ 34,508,590 (COP).

Conclusion If differential life-expectancy between true positives and false negatives is at least 1.03 years, then using 18FDG-PET/CT for evaluating the end of HL pediatric patients' therapy is a cost-effective strategy for Colombia.

Key Words: Cost-benefit analysis, Hodgkin's disease, positron-emission tomography, pediatrics (*source: MeSH, NLM*).

La Enfermedad de Hodgkin (EH) constituye el 6 % de las neoplasias en niños (1,2). Como parte integral de la evaluación al final del tratamiento se practican imágenes para detectar lesión residual (3). En Colombia y otros países de renta media se dispone de la tomografía axial computarizada (CT-por sus siglas en inglés) para llevar a cabo este procedimiento. Los pacientes con lesión residual, requieren biopsia de ésta y el clínico decide el curso de acción más adecuado. Si la CT no muestra enfermedad, se inicia seguimiento y es altamente probable haber logrado una respuesta completa, este es el escenario ideal. La CT tiene una alta tasa de falsos negativos, especialmente en bazo, médula ósea y otros sitios extraganglionares, lo que lleva a decisiones equivocadas, al no detectar oportunamente la lesión residual. Aunque no se cuenta con evidencia al respecto en la literatura, es posible que el error contribuya a generar un diferencial en la esperanza de vida entre los verdaderos positivos y los falsos negativos.

El uso de la tomografía por emisión de positrones con medio de contraste unido a la tomografía axial computarizada (18FDG-PET/CT) – por sus siglas en inglés –ha venido reemplazando al uso de la CT, debido a que

muestra la funcionalidad tumoral (4,5). Estudios recientes han mostrado que 18FDG–PET/CT es la prueba con mejor rendimiento en términos de sus características operativas en la evaluación al final del tratamiento de EH por su menor tasa de falsos negativos comparado con CT (6) y se encuentra disponible en tres ciudades del país.

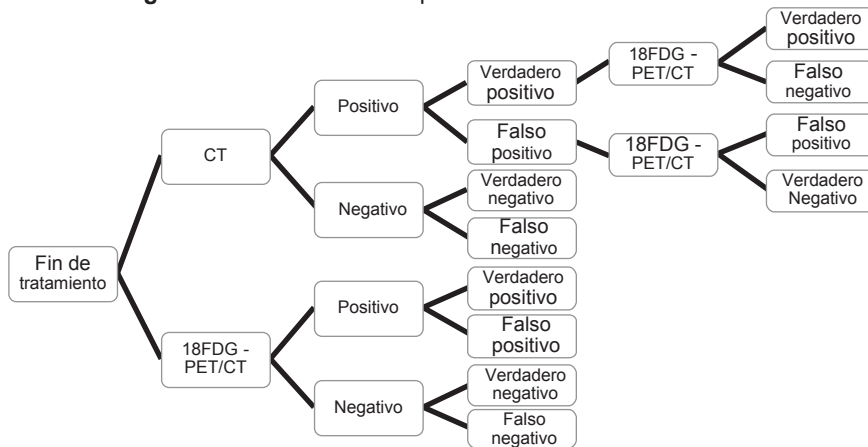
Se ha discutido en Colombia, dada la evidencia sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas, la posibilidad de que los pacientes pediátricos sean evaluados al final del tratamiento con 18FDG–PET/CT. En Colombia esta tecnología tiene costos elevados y no se encuentra en el plan de beneficios, razón por la cual debe recobrase.

Debido a la diferencia en efectividad y en los precios de las alternativas a comparar, el objetivo de este estudio es realizar una evaluación económica para determinar la razón de costo-efectividad del uso de 18-FDGPET/CT comparado con CT seguido de 18FDG-PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la evaluación de la respuesta al final del tratamiento de pacientes pediátricos con EH.

METODOLOGÍA

Se construyó un árbol de decisión (Figura 1) para simular los resultados en términos de los AVG al final de tratamiento del EH en población pediátrica. Se comparó 18FDG–PET/CT versus CT seguido de 18FDG-PET/CT ante casos positivos con CT, (la práctica actual).

Figura 1. Árbol de decisión para el fin de tratamiento del LH



Se estimaron las características operativas de la segunda alternativa, según las características operativas de las pruebas individuales. El modelo evalúa el supuesto de que tratar a un niño con lesión residual antes, apoyados en una mejor prueba diagnóstica, es mejor que tratarlo después.

Los supuestos considerados para la construcción del modelo son:

- Los falsos positivos y los verdaderos negativos tendrán la esperanza de vida del grupo etario 10-14 años (66,97 años) (7), porque no presentan lesión residual al final del tratamiento.
- La esperanza de vida de los verdaderos positivos será 60 % (40,6 años) de la del grupo etario 10-14 años.
- Los falsos negativos tendrán un diferencial de 0 a 10 años menos de la esperanza de vida de un verdadero positivo, por detección tardía de recaída.
- No se introducen las recaídas ni los costos asociados porque al entrar en las dos alternativas no modifican los resultados.
- Las características operativas de las pruebas fueron tomadas del estudio de Kleis (8).
- Los límites mínimo y máximo se calcularon con la fórmula de la estimación del intervalo de confianza para una proporción:

$$\hat{p} - 1,96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}} \leq p \leq \hat{p} + 1,96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}}$$

El umbral de costo-efectividad fue tres veces el PIB per cápita de Colombia en 2010 (\$ 36 142 245). Los datos del modelo están en la Tabla 1.

Tabla 1. Características operativas de las pruebas utilizadas en el modelo

Descripción	Análisis de sensibilidad determinístico			Análisis de sensibilidad probabilístico	Fuente
	Límite inferior	Caso base	Límite superior	Distribución y parámetros	
Especificidad PET/CT	0,67	0,78	0,89	Beta (45,24 -12,72)	(8)
Sensibilidad PET/CT	0,52	0,64	0,76	Beta (37,12 -20,88)	
Especificidad CT	0,56	0,68	0,8	Beta (39,44 -18,56)	
Sensibilidad CT	0,52	0,64	0,76	Beta (37,12 -20,88)	
Prevalencia	0,11	0,21	0,31	Beta (12,18 -45,82)	
Diferencial en esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos.	0	1,083	10	Uniforme (0 - 10)	Supuesto

Para los costos (Tabla 2) el estudio tuvo la perspectiva del Sistema de Salud. Solo se incluyeron costos directos asociados a CT y 18FDG-PET/

CT. Las cifras monetarias se expresaron en pesos colombianos de 2010 (1 dólar = \$1 897,89). Para la estimación de costos se utilizó la metodología de casos tipo utilizando el Manual de Tarifas ISS 2001 (9) con un incremento de 30 %, sensibilizado entre 25 % y 48 %, abarcando el espectro de los precios existentes en Colombia. El costo de 18FDG-PET/CT fue tomado del manual tarifario de la Fundación Santafé de Bogotá (10).

Tabla 2. Costos empleados en la evaluación económica

Código CUPS	Evento generador de costo	Análisis de sensibilidad determinístico			Análisis de sensibilidad probabilístico	Fuente
		Límite inferior \$	Caso base**\$	Límite Superior ***\$	Distribución y Parámetros	
879161	CT de cuello	112 838	117 351	133 600	Gamma (2 600 103-22,16)	ISS+25 %*
879301	CT de tórax	126 238	131 287	149 465	Gamma (2 908 951-19,81)	ISS+30 %**
879410	CT de abdomen superior	143 013	148 733	169 327	Gamma (3 295 444-17,48)	ISS+48 %***
879420	CT de abdomen y pelvis	166 088	172 731	196 648	Gamma (3 800 589-15,05)	(3)
921302	Gamagrafia tumoral con 18FDG+	3 000 000	3 875 000	4 000 000	Uniforme (3 000 000-4 000 000)	(4)

Se calculó la razón de costo-efectividad incremental, se realizaron análisis de sensibilidad univariados, bivariados y probabilísticos. Se graficó el análisis de sensibilidad bivariado y la curva de aceptabilidad.

RESULTADOS

Si la diferencia en esperanza de vida entre verdaderos y falsos positivos es de trece meses, el costo de un AVG adicional con 18FDG-PET/CT comparado con CT seguido de 18FDG-PET/CT en la evaluación al final del tratamiento en niños con EH, sería de \$ 34 508 590 (Tabla 3).

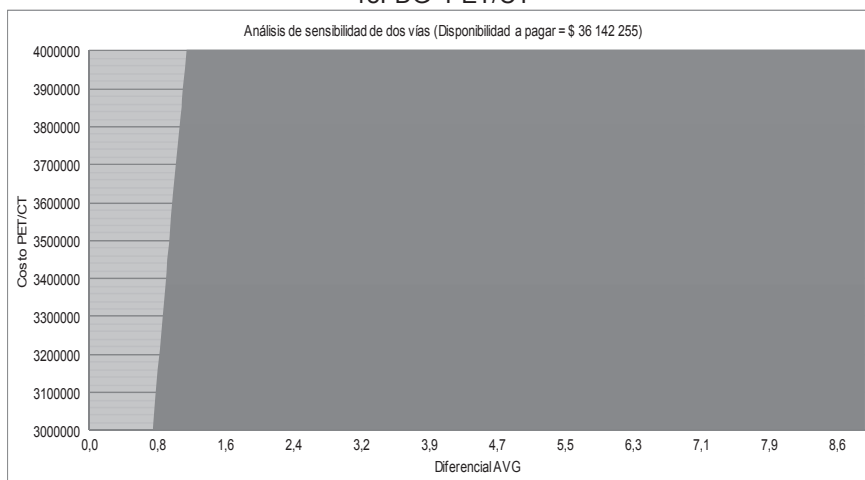
Esta razón es inferior a tres veces el PIB per cápita para Colombia (\$36 142 245), por ello 18FDG-PET/CT sería costo-efectivo para Colombia. Se presentan también los resultados con desenlace intermedio verdaderos positivos.

El diagrama de tornado mostró que la razón de costo-efectividad incremental es afectada principalmente por: la prevalencia de lesión residual, el diferencial en AVG entre verdaderos positivos y falsos negativos, las características operativas de las pruebas y el costo de 18FDG-PET/CT (Figura 2).

Tabla 3. Resultados del análisis de costo efectividad

Estrategia	Costo \$	Costo incremental \$	Efectividad	Efectividad incremental	Costo-efectividad promedio \$	Razón de costo-efectividad incremental \$
Desenlace verdaderos positivos (Por paciente)						
CT seguido de 18FDG-PET/CT	2 058 356		0,085		24 204 465	
18FDG-PET/CT	3 875 000	1 816 644	0,1336	0,0486	28 996 764	37 383 156
Desenlace AVG (Por paciente)						
CT seguido de 18FDG-PET/CT	2 058 356		61,2087		33 628	
18FDG-PET/CT	3 875 000	1 816 643	61,2614	0,0526	63 254	34.508.590

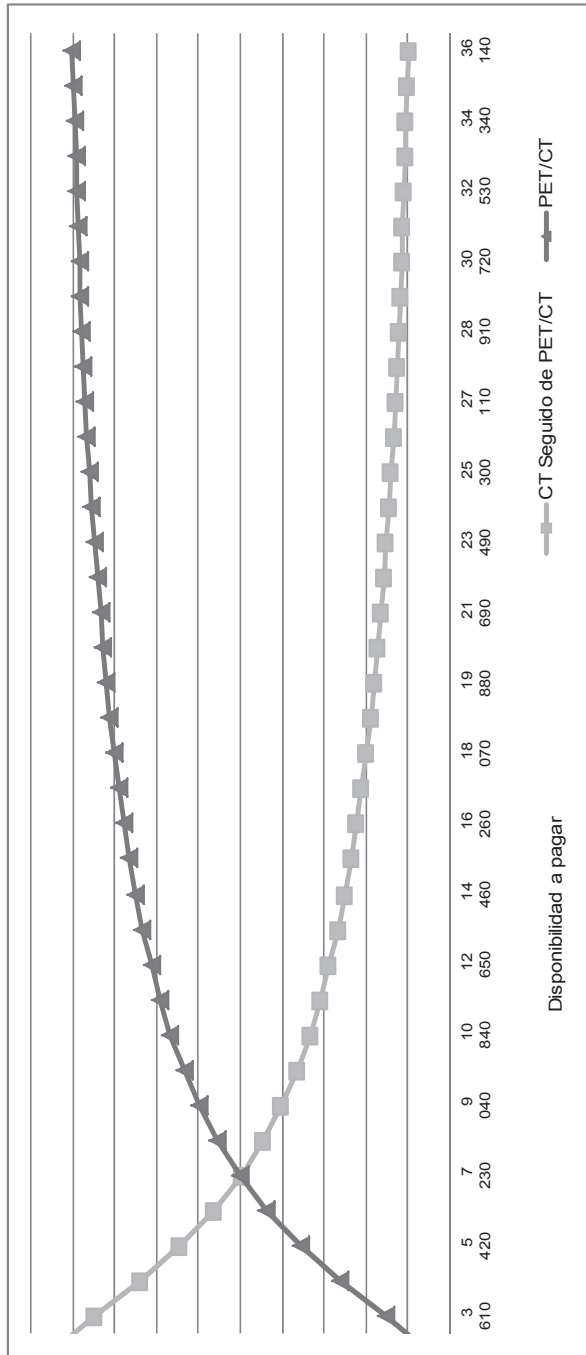
Figura 2. Análisis de sensibilidad de dos vías. Diferencial en esperanza de vida entre los casos verdaderamente positivos y falsos negativos y el costo de 18FDG- PET/CT



La simulación de Montecarlo con 10 000 iteraciones y distribuciones de probabilidad Beta, Gamma y Uniforme (11-13) para las características operativas de las pruebas y los costos respectivamente se presentan en las Tablas 2 y 3.

En el 90,05 % de las estimaciones 18FDG-PET/CT es costo-efectiva. La curva de aceptabilidad (Figura 3) muestra que 18FDG-PET/CT es costo-efectiva para una disponibilidad a pagar por AVG mayor a \$7 200 647 con una probabilidad mayor que 0,5.

Figura 3. Curva de aceptabilidad



DISCUSIÓN

Para la toma de decisiones, es importante recordar que el impacto de utilizar 18FDG-PET/CT en la evaluación al final de tratamiento de niños con EH sobre el Sistema de Salud no es despreciable. Para una población de 120 niños con EH, y bajo los supuestos considerados, la realización de un 18FDG-PET/CT tiene un costo adicional sobre CT seguido de 18FDG-PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo de cerca de \$217 997 256. El uso de una tecnología que implica costos de esta magnitud se justifica si el impacto en términos de salud es igualmente importante.

La evidencia existente es contundente en mostrar las ventajas del 18FDG-PET/CT sobre el CT seguido de 18FDG-PET/CT por su mayor especificidad. No se cuenta con evidencia de que la mayor especificidad se traduzca realmente en este caso en una mayor sobrevida. La intuición de los expertos clínicos sugiere que la ventaja del 18FDG-PET/CT estaría en tener una mayor seguridad de que un negativo realmente lo es, es decir, sin enfermedad residual.

Una limitación de este estudio es que la evidencia encontrada corresponde a estudios de diagnóstico (14-16) y seguimiento (17-20). Los resultados obtenidos en la evaluación económica deben ser tomados con cautela por el tipo de evidencia usado (análisis retrospectivo de cohorte) (8) y por los supuestos utilizados para expresar los resultados en AVG, sin embargo la evaluación económica puede mejorarse en la medida en que aparezcan estudios de mejor calidad.

Esta evaluación buscaba mostrar en qué medida la traducción de la mejor especificidad en un beneficio en años de vida haría que 18FDG-PET/CT fuera costo-efectiva. Los resultados muestran que si el diferencial de sobrevida entre un paciente cuya lesión residual fue identificada oportunamente y un paciente que no lo fue, es de al menos trece meses de vida, utilizar 18FDG-PET/CT en lugar de CT seguido de 18FDG-PET/CT sería costo-efectiva, de lo contrario, no. Si se considera que este diferencial de trece meses refleja la realidad, es posible tomar una decisión favorable a la nueva tecnología para poder aprovechar esa posible ganancia de una vez, mientras son publicados los resultados de los estudios en curso

Financiación: Trabajo desarrollado dentro del proyecto Guía “Detección temprana, diagnóstico, atención integral y seguimiento del Linfoma

Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, en niños, niñas y adolescentes”, financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y COLCIENCIAS (Convocatoria 500/2009), mediante Contrato No. 160 de 2010 con la Universidad Nacional de Colombia ♦

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Enfermedad de Hodgkin. [Internet]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/EnfermedaddeHodgkin/Guiadetallada/index>. Consultado enero de 2012
2. National Cancer Institute. Epidemiology. [Internet]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childhodgkins/HealthProfessional/page1/AllPages#Reference1.3>. Consultado enero de 2012.
3. Wagner ND, Bartlett NL. Role of routine imaging in lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 May;9(5):575-585.
4. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 1083–1100.
5. Cheng G, Servaes S, Alavi A, Zhuang H. FDG PET and PET/CT in the Management of Pediatric Lymphoma Patients. *PET Clinics* 2008; 3:621 – 634 .
6. Connors JM. Positron-emission tomography in the management of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:317-22.
7. DANE. Proyecciones de población 2005-2020. Colombia. Tablas abreviadas de mortalidad nacional y departamental. [Internet]. Disponible en: <http://www.dane.gov.co>. Consultado enero de 2012.
8. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Jan;36(1):23-36.
9. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, Por el cual se aprueba el "Manual de tarifas" de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social "EPS-ISS". [Internet]. Disponible en: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>. Consultado enero de 2012
10. Manual tarifario Fundación Santa Fé de Bogotá. [Internet]. Disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Manual_Tarifario_2011-2.pdf. Consultado enero de 2012
11. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2006.
12. Briggs A, Gray A. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess* 1999;3(2).
13. Briggs A. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmaco economics* 2000 May; 17 (5): 479-500.
14. Paulino A, Margolin J, Dreyer Z, Teh BS, Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(6):860-864.
15. Punwani S, Taylor S, Bainbridge A, Prakash V, Bandula S, De Vita E, et al. Pediatric and adolescent lymphoma: comparison of whole-body STIR half-Fourier RARE MR imaging with an enhanced PET/CT reference for initial staging. *Radiology*. 2010 Apr;255(1):182-90.
16. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;38(8):1469-76.

17. Schaefer N, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany T. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology*. 2007 Jul;244 (1):257-62.
18. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira L, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.
19. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27 (11):1906-14.
20. Zinzani P, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jun;92 (6):771-7.