

BENEFICIOS DERIVADOS DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES DE CITOSTÁTICOS: EL CASO DE LA SOLUCIÓN CONCENTRADA DE OXALIPLATINO

RESOURCE USE AND TIME SAVING LINKED WITH NEW CHEMOTHERAPY PRESENTATIONS: THE CASE OF OXALIPLATIN

Betegón, L.¹; Echevarría, A.² y Abadía González, C.¹

¹ Dpto. Economía de la Salud, Sanofi-Aventis, Madrid; ²Dpto. Medical Affaires, Sanofi-Aventis, París.



Resumen

Introducción: Se examinan los beneficios del uso de dos presentaciones de citostáticos: oxaliplatino en forma de solución concentrada y polvo liofilizado.

Métodos: Estudio de minimización de costes, puesto que no existen diferencias en eficacia o seguridad entre las presentaciones, considerando el tiempo de preparación y el uso de materiales asociado. Se han aplicado costes unitarios españoles. Además se ha revisado literatura sobre los efectos adversos ligados a la medicación y los citotóxicos.

Resultados: La solución concentrada de oxaliplatino requiere 139 segundos ($p < 0,001$) menos en cada preparación, además de menos uso de consumibles. Estos factores permiten ahorrar 0,84 euros en cada preparación (0,48 euros por ahorro de tiempo y 0,36 euros por ahorro de consumibles). Considerando un tratamiento estándar en adyuvancia para el cáncer colorrectal la solución concentrada permite ahorrar 10.080 euros al año por 1.000 pacientes.

Discusión: La solución concentrada de oxaliplatino tiene un proceso de preparación más sencillo que el polvo liofilizado, que se traduce en menos costes de preparación facilitando un mejor uso de recursos sanitarios; además tiene otras ventajas, como poder contribuir a la reducción de los errores relacionados con la medicación.

Palabras clave: cáncer; oxaliplatino; minimización de costes.

Abstract

Introduction: the objective is to value the use of resources and costs linked with different presentations of oxaliplatin: lyophilised powder and concentrated solution.

Methods: a cost-minimization analysis was conducted with the Spanish hospital's perspective, because no differences in the safety and effectiveness have been found between the presentations. Time and use of consumable resources related to the preparation of the two types of chemotherapies were obtained from a study conducted in a cancer centre in France. The preparation was performed according to standard clinical practice and several measures were taken to avoid any bias in the process. Spanish unitary costs were applied to all resource measures: technicians' time, consumables (needles, syringes, water...), using cost data from a Spanish oncology centre.

Results: the new concentrated solution of oxaliplatin achieves a 56% reduction in overall preparation time, saving 139 seconds compared with the lyophilised powder ($p < 0,001$) preparation. The concentrated solution is also linked to less use of consumables. Monetary savings linked to preparation time and consumables amount 0.84€ per preparation (0.48€ due to time saving and 0.36€ linked to less use of consumables). For colorectal cancer, standard chemotherapy regimen in adjuvant (12 cycles), these savings could mean 10,080€ per 1,000 patients annually.

Conclusions: the concentrated solution, a new formulation of oxaliplatin, has advantages compared with traditional lyophilised powder chemotherapy in terms of monetary savings due to less preparation time and use of consumables. In the future it would be of interest to assess other advantages of concentrated solution chemotherapies over the conventional ones, like less errors of medication due to a safer and easier manipulation and gains in security from accidental exposure for preparers.

Key words: cancer; oxaliplatin; cost-minimization.

Rev Esp Econ Salud 2009; 8 (2): 73-76

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos citostáticos han sido clasificados como “Medicamentos de alto riesgo” por el Instituto para el uso Seguro de los Medicamentos (ISMP)¹, por su alta probabilidad de causar daños graves a los pacientes, incluyendo la muerte, cuando se utilizan incorrectamente. Es la importancia de las consecuencias, y no la frecuencia con la que se pueden producir, la que determina que un fármaco sea considerado de alto riesgo, por lo que son importantes las medidas que pueden contribuir a disminuir las posibilidades de error vinculado al uso de estos fármacos. En este contexto las nuevas presentaciones de citostáticos en forma de solución concentrada ofrecen ventajas frente a presentaciones más tradicionales, puesto que al simplificar el proceso de preparación se puede minimizar la probabilidad de ocurrencia de errores. Pero además los procedimientos de preparación más sencillos reducen la carga de trabajo de los profesionales sanitarios, contribuyendo a hacer un mejor uso de los recursos sanitarios.

En este trabajo se analizan algunas de las ventajas asociadas al uso de oxaliplatino en su nueva forma de presentación como solución concentrada. Además de reflexionar sobre sus beneficios en términos de reducción potencial de errores de medicación y efectos adversos en los pacientes, se ha realizado un estudio de minimización de costes con perspectiva hospitalaria, que compara el coste asociado a la administración de las dos presentaciones, y se ha cuantificado los ahorros asociados a la administración (tanto de tiempo como de dinero) que se producen debido al uso de oxaliplatino en solución concentrada en vez de la tradicional presentación como polvo liofilizado para infusión.

MÉTODOS

Con el objetivo de cuantificar los ahorros de tiempo y materiales consumibles asociados al uso de la solución líquida concentrada de oxaliplatino, frente a la presentación en polvo liofilizado se llevó a cabo un estudio de medición en un centro hospitalario en Francia (Leon Berard Cancer Centre)². Estos datos han sido combinados con los facilitados por un centro oncológico español (Instituto Catalán de Oncología de Gerona, ICO Gerona) sobre los costes unitarios de este centro relativo al salario de los profesionales y los productos consumidos para contextualizar los resultados al ámbito español.

En el estudio mencionado² la obtención de la diferencia en el tiempo medio de preparación se hizo comparando 30 preparaciones de las dos presentaciones de oxaliplatino estudiadas, de forma que con este número se pudiese realizar un análisis estadístico (t-Student). Para asegurar la validez de

los resultados el estudio se hizo en condiciones reales, y además se tomaron medidas como realizar la medición por observadores independientes, no incluir preparaciones hechas por personal en prácticas, cegar a los participantes al decirles que el estudio tenía como objetivo estudiar los productos y no los procesos de preparación, para no someter al personal a tensión adicional que pudiese alterar los resultados, o que cada participante preparase tanto presentaciones líquidas como en polvo.

El proceso de preparación se ha dividido en tres grandes etapas: reconstitución (apertura del producto, preparación de jeringuillas, incorporación de disolventes...), dilución (dilución, mezcla, examen visual de la claridad de la solución...) y tratamiento de materiales de desecho (almacenamiento en un contenedor adecuado).

Para valorar los ahorros vinculados al tiempo de preparación se ha combinado la información sobre la diferencia en el tiempo medio de preparación² con el coste bruto por hora de un técnico especialista de grado superior en el ICO Gerona. En cuanto a la evaluación del coste del material se han considerado los costes unitarios en el mencionado centro español de agujas, jeringas, filtros, gases y agua para la reconstitución. En este cálculo de costes totales en el contexto español no se han tenido en cuenta los vinculados a los residuos generados, al considerar los expertos españoles que era difícil costear por no poder reproducirse la preparación.

RESULTADOS

La utilización de la presentación de eloxatin en solución concentrada se asocia a una reducción significativa del tiempo de preparación de 139 segundos ($p < 0.001$), es decir una reducción del 56% respecto al tiempo necesario en el caso de la presentación en polvo liofilizado (*tabla 1*). Las principales diferencias se identificaron en la fase de reconstitución, donde la presentación líquida evita los 143 segundos que requiere la presentación liofilizada. Eloxatin líquido también se asocia a un menor tiempo para manejar los residuos, pero a un proceso de dilución más largo.

Este ahorro en el tiempo de preparación asocia-

Tabla 1. TIEMPOS MEDIOS DE PREPARACIÓN

Característica	Polvo (segundos) n=30	Solución concentrada (segundos) n=30
Reconstitución	143±15	na
Dilución	89±11	101±10
Tratamiento materiales de desecho	16±3	10±2
TOTAL ($p < 0.001$)	250±21	111±11
n=número de preparaciones; na: no aplicable		

Correspondencia:

Lourdes Betegón.
Dpto. Economía de la Salud, Sanofi-Aventis, Madrid.
C/Martínez Villergas, núm. 52, 5º,
B. 28027, Madrid.
e-mail: lourdes.betegon@sanofi-aventis.com.

Financiación:

Sanofi-Aventis

do a la presentación líquida se ha combinado con el coste bruto de una hora de trabajo de un técnico especialista de grado superior (12,54 euros), lo que permite concluir que frente al polvo liofilizado la presentación líquida permite ahorrar, en concepto de tiempo, 0,48 euros por preparación.

Además se ha cuantificado el uso de recursos consumibles, y sus costes unitarios, que intervienen en cada preparación. Como muestra la tabla 2 en cuanto al uso de recursos la diferencia principal se encuentra en el consumo de agua para la reconstitución, lo que se traduce en un ahorro al usar la presentación líquida de 0,36 euros por preparación.

Tabla 2. COSTES Y CANTIDADES DE LOS MATERIALES CONSUMIDOS

	Polvo liofilizado	Concentración líquida
Aguja	1 (0,01 €)	1 (0,01 €)
Jeringa	1 (0,08 €)	1 (0,08 €)
Filtro	1 (1,85 €)	1 (1,85 €)
Gasa	1 (0,04 €)	1 (0,04 €)
Agua reconstitución	30 ml (0,36 €)	0
TOTAL	2,3375 €	1,9775 €
	Diferencia 0,36 €	

El uso de la nueva solución concretada de oxaliplatino, con un proceso de reconstitución más sencillo, permite un mejor uso de los recursos sanitarios, al requerir menos tiempo para su preparación y menos uso de materiales consumibles que otras presentaciones más tradicionales de citostáticos. En concreto la utilización de la solución concentrada de oxaliplatino permite ahorrar 0,84 euros por preparación, frente a la presentación en polvo liofilizado. Estos ahorros supondrían que, para un régimen de quimioterapia estándar como tratamiento adyuvante en caso de cáncer de colon, consistente en una dosis cada dos semanas durante 12 ciclos³, el uso de la solución concentrada permitiría ahorrar anualmente 10.080 euros por 1.000 pacientes en concepto de costes de administración del tratamiento.

Por la naturaleza del estudio, centrada exclusivamente en la medición del tiempo y los recursos consumibles ligados a la preparación con cada formulación, no se ha encontrado evidencia de otras ventajas derivada del uso de la solución concentrada, como la menor incidencia de efectos adversos (EA) y errores debidos a la medicación. En la prevención de errores de medicación juega un importante papel la organización y estructuras relacionadas con la prescripción, dispensación, administración y monitorización del uso de la medicación, por lo que medidas como una preparación más segura, a través de la minimización del proceso de

preparación de los fármacos, ayudan a prevenir estos errores de medicación⁴; por tanto, aunque no se han podido cuantificar en este estudio, el uso de la solución concentrada de oxaliplatino ayudaría a disminuir los errores de medicación y aumentaría la seguridad del proceso, con la posibilidad de generar ganancias para la salud de los ciudadanos y ahorros para el sistema sanitario.

DISCUSIÓN

El uso de formas farmacéuticas de más fácil preparación ayuda a disminuir los errores de medicación, un objetivo esencial de nuestro sistema sanitario, con mención específica en la estrategia octava del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, que ha puesto de manifiesto que una de las principales oportunidades de mejora de nuestro sistema sanitario se encuentra en el área de los efectos adversos por medicamentos⁵. Estos EA, que en España se sitúan en el 9,3% de media, son especialmente importantes en el caso de los medicamentos citostáticos, donde la incidencia de EA en servicios médicos de oncología se estimó en el estudio ENEAS en un 16%⁶. Otros estudios centrados en citostáticos han identificado errores en un 22,03% de los casos, de los que un 2,06% se clasificaron como potencialmente graves⁷, o en un 10,91% de los casos, ocupando el tercer puesto como grupo de medicamentos asociado a EA⁸.

La formulación concentrada de oxaliplatino no sólo permite ahorrar costes de administración, al ser necesario un menor tiempo de preparación y necesitar menos uso de materiales consumibles, sino que simplifica el proceso de preparación, uno de los más críticos en cuanto al tratamiento con citotóxicos⁹, lo que constituye en sí mismo la implantación de una medida de precaución para prevenir errores de utilización de fármacos¹⁰. Los tratamientos con fármacos oncológicos son complejos por muchas razones¹¹, lo que contribuye a que la probabilidad de que se produzcan errores vinculados a su utilización (selección, prescripción, validación, preparación, dispensación, administración y seguimiento) sean mayores.

Pero las nuevas formulaciones de citostáticos, como las soluciones concentradas, no sólo contribuyen a reducir las probabilidades de error y sus consecuencias clínicas y económicas, sino que incluso sin considerar la ocurrencia y consecuencias de estos errores constituyen en sí mismas un instrumento que simplifica los procedimientos sanitarios, permitiendo un mejor uso de recursos y unos menores costes.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Francesc Soler, y a Nuria Quer, del Institut Català d'Oncologia Girona, su colaboración en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Disponible en: www.ismp-espana.org/ficheros/medicamentos_alto_riesgo.pdf Visitado el 17 de mayo de 2007.
2. Favier B, Martin H, Anhoury P, Pacull A. The time-saving and economic advantages of using oxaliplatin concentrated solution for infusion versus oxaliplatin lyophilised powder for infusion. *EJHP Practice*, vol. 13, 2007/1.
3. Ficha Técnica de Eloxatin 5mg/ml concentrado para solución para perfusión.
4. Recomendación Rec(2006)7 del Comité de Ministros de los Estados Miembros del Consejo de Europa sobre seguridad clínica y prevención de efectos adversos en la asistencia sanitaria. Adoptada el 24 de mayo de 2006. Disponible en <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1005439&BackColorInternet=9999CC&BackColorIntranet=FFBB55&BackColorLogged=FFAC75>. Visitado el 24 de mayo de 2007.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Abril 2007.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Informe febrero 2006.
7. Aguirrezabal A, Alvarez M, Yurrebaso MJ; Vilella ML; Elgue-zabal I; Goikolea FJ et al. Detección de errores en la prescripción de quimioterapia. *Farm Hosp.*, vol 27, n. 4, pp 219-223. 2003.
8. Corral S, Guerrero MD, Beltrán M, Salas J. Utilización del CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. *Farm Hosp.*, vol 28, n.4, pp 258-265, 2004.
9. Vuelta M, Calabuig M, Jornet S, Canadell L, Riera G, Chumillas E, Gallart MJ. Evaluación de la calidad en el proceso de utilización de fármacos peligrosos: prescripción y preparación. *Farm Hosp.*, vol 29, n.2, pp 119-125, 2005.
10. Gómez ME, Domínguez-Gil A, Moreno PJ. Seguridad de medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.*, vol. 26. n.4, pp. 250-254, 2002.
11. Goyache MP, Vicario MJ, García MP, Cortijo S, Esteban MJ, Herreros A. Errores de prescripción en citostáticos: análisis de sus causas y propuestas para evitarlos. *Farm Hosp.*, vol.28. n.5, pp. 361-370, 2004.

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA IDENTIFICACIÓN GENÉTICA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL

GENOTYPING IN PATIENTS IN TREATMENT WITH ACENOCUMAROL COST-EFFECTIVENESS

Leandro Lindner¹; Nuria Lara¹, Dolors Tàssies², Diego Tejedor³; Laia Jofre-Monseny³.

¹Health Economics & Outcomes Research - IMS Health; ²Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic Barcelona.

³ Progenika Biopharma S.A



Resumen

Antecedentes/objetivos: Los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 pueden estar asociados a una mayor incidencia de episodios de hemorragia mayor (HM) en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. El objetivo de este estudio es determinar la relación de coste-efectividad, en pacientes en tratamiento con acenocumarol, de la realización de un test de cribado genético para identificar los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1, en comparación con la no-realización del test.

Métodos: Se diseñó un modelo de análisis de decisión clínica para simular, en un periodo de un año, los resultados clínicos y económicos de pacientes en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, asociados a dos escenarios: (1) no aplicar el test de cribado genético y (2) aplicar el test. Los valores atribuidos a las variables del modelo se obtuvieron de diferentes fuentes. La variación en los valores fue testada en un análisis de sensibilidad para evaluar su impacto en el resultado del modelo.

Resultados: En el escenario base el coste incremental para evitar un episodio de HM con la realización del test de cribado genético fue de 1.355 euros. El modelo mostró sensibilidad a los parámetros utilizados y el coste incremental varió en función de la incidencia de HM en la población, de la reducción del riesgo relativo en los pacientes genotipados y del coste del tratamiento de un episodio de HM.

Conclusiones: El tratamiento con acenocumarol orientado por un test de cribado genético es potencialmente más efectivo y su coste incremental depende de los parámetros relacionados con el escenario analizado.

Palabras clave: Acenocumarol, farmacogenética, coste-efectividad, genotipado.

Abstract

Background/objective: The polymorphisms in the CYP2C9 and VKORC1 gene are associated with an increased incidence of episodes of major bleeding (MB) in patients with oral anticoagulants treatment. The aim of this study is to determine the cost-effectiveness of a screening test to identify genetic polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in patients treated with acenocoumarol, compared to non-apply the test.

Methods: A decision analytical model was developed to simulate, over a period of one year, the clinical and economic outcomes in acenocoumarol therapy, associated with two scenarios: (1) using genetic screening test and (2) not using the test. The values attributed to the variables used in the model were obtained from different sources. Changes in values were tested in a sensitivity analysis to assess their impact on the results of the model.

Results: The incremental cost to avoid an episode of MB using the genetic screening test in the base scenario was € 1,355. The model showed sensitivity to the parameters used and the incremental cost varied depending on the incidence of MB in the population, the relative risk reduction in patients genotyped and the cost of treating an episode of MB.

Conclusions: The treatment with acenocoumarol guided by a genetic screening test is potentially more effective and the incremental cost depends on the scenario analyzed

Key words: Acenocoumarol, pharmacogenetics, cost-effectiveness, genotyping.

INTRODUCCIÓN

El número de pacientes en tratamiento anticoagulante ha crecido notablemente en los últimos años. La ampliación de las indicaciones de profilaxis antitrombótica con fármacos y la longevidad de la población han incrementado el número de enfermos susceptibles de beneficiarse de este tipo de tratamiento^{1,2}. Los anticoagulantes orales son considerados efectivos en el tratamiento y prevención de los eventos tromboembólicos, pero tienen un estrecho margen farmacológico y una actividad influenciada por diferentes circunstancias, como la alimentación o la toma de otros medicamentos³. Las principales consecuencias del desajuste en la actividad anticoagulante son no evitar la trombosis (falta de eficacia) o el desarrollo de un evento hemorrágico por exceso de actividad. La minimización de estos riesgos exige controles periódicos para ajustar las dosis del fármaco a unos rangos de anticoagulación seguros, en función de una prueba analítica conocida como razón normalizada internacional (INR), que permite controlar el nivel de anticoagulación del paciente. Para la mayor parte de indicaciones clínicas, el nivel óptimo de INR se sitúa entre 2.0 y 3.0, el cual suele definir la relación óptima entre eficacia antitrombótica y riesgo de hemorragia⁴.

En los últimos años se ha reconocido un papel importante de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 como fuente de variabilidad en la respuesta de los pacientes a los tratamientos con anticoagulantes orales^{5,6}. El gen CYP2C9 codifica la isozima CYP2C9 del citocromo P450, principal enzima catalizadora en el metabolismo de warfarina, acenocumarol, y fenprocumona. Los polimorfismos en el gen CYP2C9 (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) producen una proteína defectuosa con menor actividad enzimática, y por lo tanto, con menor eliminación de los fármacos. Diversos estudios han demostrado que ser portador de al menos uno de los polimorfismos CYP2C9*2 o CYP2C9*3 se asocia con un mayor riesgo de anticoagulación excesiva y la necesidad de una dosis menor del fármaco anticoagulante y que ser portador de uno de estos alelos, entre pacientes que están tomando anticoagulantes orales, se asocia con un mayor riesgo de hemorragias^{7,8}.

La influencia de los polimorfismos del gen VKORC1 en la variabilidad de respuesta a los fármacos anticoagulantes orales se conoce desde hace menos tiempo; sin embargo, los estudios realizados hasta el momento demuestran que la variabilidad en este gen se asocia a la necesidad de variación en la dosis de anticoagulantes orales^{9,14}. Un estudio realizado por Schalekamp *et al.*, identificó que pacientes portadores de una combinación de ambos polimorfismos en los genes CYP2C9 y

VKORC1 estaban asociados a una mayor incidencia de eventos hemorrágicos por exceso de actividad de anticoagulación y a un mayor riesgo de hemorragias mayores (HM)⁶.

Teniendo en consideración estos resultados, es importante examinar la relación coste-efectividad de los test de cribado genético para identificar polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1. Los test de cribado genético permiten identificar los individuos con mayor predisposición a desarrollar una enfermedad o a padecer un efecto adverso, basándose en sus características genéticas individuales. El campo de la farmacogenética pretende determinar cómo la diversidad genética puede explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos. El objetivo último de la farmacogenética es adaptar los tratamientos farmacológicos a cada subpoblación de pacientes, minimizando el riesgo de efectos adversos e incrementando la efectividad de los tratamientos¹⁵.

Los test genéticos tienen el potencial de determinar el riesgo individual de desarrollar enfermedades o predecir la respuesta a ciertos fármacos de forma rápida y fiable. Sin embargo, estos test requieren evidencia clínica y epidemiológica, así como de datos económicos, para asegurar que se utilizan de forma efectiva, segura y coste-efectiva¹⁶.

El objetivo de este estudio es determinar la relación de coste-efectividad del test de cribado genético para identificar polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 en pacientes en tratamiento con acenocumarol en comparación con la no-realización del test.

MÉTODOS

Para la consecución del objetivo del estudio, se diseñó un modelo en forma de árbol de decisión con un horizonte temporal de un año (*figura 1*). El modelo comparó los siguientes escenarios: (1) no aplicar el test en pacientes en tratamiento con acenocumarol (no genotipados), y (2) aplicar el test de cribado genético al inicio del tratamiento con acenocumarol (genotipados). Para ambos escenarios, la variable de resultado en salud considerada fue la presencia o ausencia de hemorragia mayor (HM), ya que es el único efecto adverso grave que se ha revelado en pacientes con acenocumarol portadores de al menos uno de los polimorfismos en los genes CYP2C9 o VKORC1^{17,18}. Definimos como HM aquellos casos de hemorragia derivados en muerte, hospitalización, transfusión o cirugía, así como cualquier evento hemorrágico de tipo intracraneal, intra-articular o intramuscular.

El modelo sirvió de base para calcular la razón de coste-efectividad incremental de la utilización del test de cribado genético, la cual resulta al dividir la diferencia de costes entre los dos escenarios por la

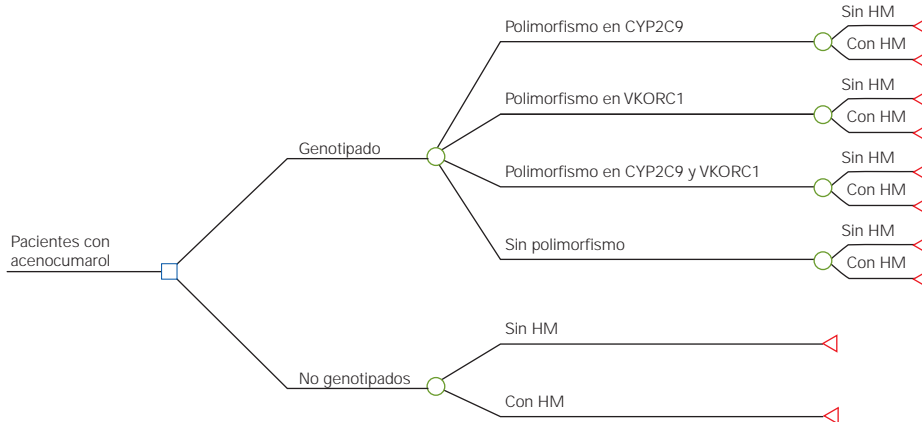
Correspondencia:

Leandro Lindner.
Health Economics & Outcomes
Research - IMS Health.
Dr. Ferrán, 25, 2
08034 Barcelona, España.
Tel: 34 93 749 63 00
Fax: 34 93 749 63 99
e-mail: llindner@es.imshealth.com

Financiación:

La investigación ha sido patrocinada por Progenika Biopharma S.A., no obstante el análisis ha sido realizado por los autores de forma independiente.

Figura 1. ÁRBOL DE DECISIÓN DEL MODELO DE COSTE EFECTIVIDAD



diferencia en número de episodios de HM. Dicha razón representa el coste de evitar un episodio de HM en el escenario con test, en comparación con el escenario estándar (*ver figura 1*).

El análisis se llevó a cabo bajo el contexto de un escenario base. Sin embargo, dado que los modelos pueden ser muy sensibles a variaciones en algunas de las variables del estudio, se realizó un análisis de sensibilidad, variando los valores de algunos parámetros, basándose en datos publicados o a supuestos lógicos. La perspectiva adoptada en el estudio fue la del Sistema Nacional de Salud en España.

Parámetros del modelo

En la tabla 1 se presentan los parámetros utilizados para el escenario base y los intervalos utilizados en el análisis de sensibilidad (*ver tabla 1*).

Se utilizó una prevalencia del polimorfismo en el gen CYP2C9 de un 33,5%, estimada por un estudio realizado en población española¹⁹. Este valor es comparable a la de otros estudios europeos, en que esta prevalencia se sitúa en torno al 36%⁵. No se encontraron estudios realizados en población española que determinen la prevalencia de polimorfismos del gen VKORC1. Para este valor se utilizaron datos de un estudio realizado en los Países Bajos, en el cual se determina la prevalencia de polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 de forma conjunta⁶. En este estudio se establece que la prevalencia de los polimorfismos CYP2C9 es del 36,4%, mientras que la prevalencia de los polimorfismos VKORC1 alcanza el 65,0%. La prevalencia de las combinaciones de polimorfismos, para los diferentes genotipos, utilizadas en el modelo se presenta en la tabla 2.

Tabla 1. PARÁMETROS DEL MODELO Y ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Parámetro	Valor escenario base	Intervalo AS (min.-máx.)	Referencia
Incidencia de HM en población general	7,00%	4,43% / 13,30%	20, 21, 23
Riesgo relativo (RR) de HM:			
Polimorfismo en el gen CYP2C9	1,649		5, 6
Polimorfismo en el gen VKORC1	1		5, 6
Polimorfismo en CYP2C9 y VKORC1	3,85		5, 6
Sin Polimorfismos	1		5, 6
Reducción del RR en pacientes identificados con polimorfismo CYP2C9	20%	2% / 40%	5
Reducción del RR en pacientes identificados con ambos polimorfismos	37%	5% / 50%	Valor asumido
Incidencia HM en pacientes genotipados			
Polimorfismo en el gen CYP2C9	5,38%	6,72 / 4,03	
Polimorfismo en el gen VKORC1	4,08%	4,08 / 4,08	
Polimorfismos en CYP2C9 y VKORC1	9,88%	15,69 / 7,85	
Sin Polimorfismos	4,08%	4,08 / 4,08	
Manejo hemorragia mayor	5.451 €	2.204 € / 8.698 €	1, 25, 26
Coste test	110 €	55 € / 165 €	Valor asumido
Pruebas de INR	-2	-4 / 0	Panel especialista

Tabla 2. FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES CYP2C9 Y VKORC1 EN LA POBLACIÓN

Polimorfismo	Frecuencia en la población	Referencia
Pacientes con polimorfismo en el gen CYP2C9	14,16%	5, 6, 19
Pacientes con polimorfismo en el gen VKORC1	43,36%	5, 6
Pacientes con polimorfismo en los genes CYP2C9 /VKORC1	21,68%	6
Pacientes sin polimorfismos	20,80%	5, 6, 19

La incidencia de HM en la población en general se obtuvo en una revisión de estudios publicados en la literatura²⁰⁻²³. El cálculo de la incidencia de HM en los pacientes con el polimorfismo identificado, se hizo en función de la incidencia de HM en pacientes en tratamiento con acenocumarol (población general), del riesgo relativo de HM para cada genotipo y de la reducción del riesgo relativo en pacientes en los que se detecta algún polimorfismo. Para la estimación del riesgo relativo de hemorragia mayor en pacientes con el polimorfismo identificado, al no encontrarse estudios en la población española, se utilizaron valores publicados en estudios internacionales donde se evaluaron pacientes en tratamiento con acenocumarol^{5,6}.

No se encontraron estudios que determinen la reducción en el riesgo de HM una vez identificado el polimorfismo, por lo que fue necesario asumir un valor a tal efecto. Se utilizó el valor propuesto por Schalekamp *et al.*⁵ de una reducción del riesgo relativo de un 20% en pacientes con los polimorfismos en el gen CYP2C9 identificados. Para los pacientes identificados con polimorfismo en ambos los genes (CYP2C9 y VKORC1), se asumió una reducción de un 37%, proporcionalmente mayor en función del mayor riesgo de HM atribuido a esta condición.

La diferencia en el número de pruebas de INR realizadas en pacientes testados y pacientes en los cuales no se realizó el test fue estimada en una encuesta realizada a un panel de tres médicos especialistas en hematología. Se consideró que los pacientes con el polimorfismo identificado realizarían dos pruebas menos de INR al año que pacientes no genotipados.

Costes

El coste de la medicación se contabilizó durante un año. Para estimar el coste de los tratamientos farmacológicos se utilizó el precio de venta al laboratorio (P.V.L.) de las especialidades comercializadas de acenocumarol (Sintrom®). El precio del fármaco se obtuvo de la base de datos BOT del Colegio General de Colegios de Farmacéuticos²⁴. La dosis media al día para cada grupo genético se obtuvo del estudio de Schalekamp *et al.* Para evaluar el coste-efectividad de la realización del test de cribado genético en pacientes en tratamiento con acenocumarol, el precio del test fue definido en 110 euros.

Para el coste del manejo de un episodio de HM se utilizaron costes directos del tratamiento de las

hemorragias mayores durante el periodo de un año. Para ello se distinguió una primera fase aguda, en la que el paciente incurre en costes hospitalarios, y una segunda fase de costes de seguimiento. Los costes hospitalarios se obtuvieron de los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD) 'hemorragia gastrointestinal con CC', 'hemorragia gastrointestinal sin CC' y 'hemorragia intracraneal' (GRD 174, 175 y 810, respectivamente). Las defunciones por hemorragia se contabilizaron mediante el GRD 'trastorno circulatorio con infarto agudo de miocardio y defunción' (GRD 123). Se asumió, siguiendo la consideración hecha por otros autores²⁵, que los costes del tratamiento intensivo de los ictus mortales y de las otras muertes por causa vascular pueden ser similares a los de las muertes por hemorragias gastrointestinales, y que éstos pueden ser representativos de los costes de las hemorragias mayores. Se utilizó las frecuencias relativas de cada tipo de hemorragia y la frecuencia de muerte según lo publicado por Navarro *et al.*¹, mientras que el peso relativo de las hemorragias gastrointestinales con y sin complicaciones se calculó basándose en los pesos de los GRD. La media ponderada de estos costes resultó en el coste hospitalario por evento hemorrágico grave, estimado en 3.655,6 euros.

El coste de seguimiento de un episodio de HM durante un año se obtuvo del estudio de Navarrete-Navarro²⁶. Esta partida incluyó costes de rehabilitación, fármacos, pruebas de laboratorio, visitas médicas y transporte en ambulancia fuera del periodo de hospitalización, y ascendió a 1.796 euros. La suma de ambos costes resultó en el coste total por episodio de hemorragia mayor, estimado en 5.451,6 euros. Todos los costes se expresaron en euros actualizados a diciembre de 2007 según el incremento del IPC publicado por el Instituto Nacional de Estadística²⁷ y fueron testados en el análisis de sensibilidad con una variación mínima de 50%.

RESULTADOS

Análisis de coste efectividad en el escenario base

Los resultados del análisis de coste-efectividad para una cohorte de 100 pacientes son presentados en la tabla 3. En el escenario base, el coste para tratar 100 pacientes fue de 42.926,06 euros en el grupo de pacientes genotipados y de 40.974,39 euros para pacientes del grupo de pacientes no genotipados. El

Tabla 3. COSTE EFECTIVIDAD DEL ESCENARIO BASIS ESTIMADO EN UNA COHORTE DE 100 PACIENTES

	Episodios de HM	Episodios de HM evitados	Coste del tratamiento	Diferencia de coste	Coste incremental por HM evitado €
No genotipados	7		40.974,39		
Genotipados	5,56	1,44	42.926,06	1.951,67	1.355,33

número de eventos de HM fue menor en el grupo de pacientes genotipados y el coste incremental por HM evitada fue de 1.355,33 euros.

Análisis de sensibilidad

Para comprender mejor los resultados del modelo se consideró el impacto de cada parámetro utilizado en el coste efectividad del test de cribado genético en función de los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad (tabla 4).

Incidencia de HM en pacientes tratados con acenocumarol

Con una incidencia menor de HM en pacientes en tratamiento con acenocumarol, el coste total del tratamiento en ambos grupos sería menor, debido al elevado impacto que representa el coste del tratamiento de los episodios de HM en los costes totales del tratamiento anticoagulante. En este caso, el coste incremental para evitar un episodio de HM sería más elevado disminuyendo los beneficios de la aplicación del test diagnóstico. Sin embargo, con una incidencia de HM mayor, el coste total del tratamiento sería mayor en ambos grupos y la opción de identificar los genotipos de los pacientes con el test de cribado genético sería más ventajosa.

Los datos sobre la incidencia de HM en pacientes

con acenocumarol disponibles en la literatura internacional difieren ampliamente, incluso entre estudios realizados en un mismo país. Para testar esta variabilidad aplicamos al modelo los resultados obtenidos en dos estudios realizados en pacientes tratados con acenocumarol en España. Utilizando la incidencia de 4,3% estimada por Vázquez *et al.*²¹ el coste incremental por episodio de HM evitado sería de 5.318,40 euros. Utilizando una incidencia de 13,30% estimada por Calvo²³, la opción de realizar el test de cribado genético sería dominante (mejores resultados por costes inferiores) a la opción de no realizar el test con mejores resultados y un ahorro de costes de 5.170,25 euros.

Estos ejemplos muestran que la razón de coste efectividad del test de cribado genético depende de la incidencia de HM en la población de pacientes en tratamiento con acenocumarol. Es concebible que la incidencia de HM difiera entre subgrupos específicos con otros factores de riesgo de HM asociados.

Reducción en el riesgo relativo de HM

Un importante parámetro utilizado en el modelo, que no se obtuvo directamente de un estudio específico para identificar este valor, es la reducción del riesgo relativo de HM en pacientes portadores de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y

Tabla 4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD (COHORTE DE 100 PACIENTES)

Parámetro	Valor	Coste del tratamiento grupo test	Coste del tratamiento grupo sin test	Número de HM evitadas	Coste por HM evitada (incremental)
Escenario base		42.926,06 €	40.974,39 €	1,44	1.355,33 €
Incidencia de HM	4,43%	31.803,50 €	26.963,76 €	0,91	5.318,40 €
Incidencia de HM	13,30%	70.149,26 €	75.319,51 €	2,75	-1.880,09 €
Nº de pruebas	0	42.926,06 €	39.786,69 €	1,44	2.180,12 €
Nº de pruebas	- 4	42.926,06 €	42.162,09 €	1,44	530,53 €
Reducción del riesgo relativo	0,4/0,5	39.460,33 €	40.974,39 €	2,08	-727,91 €
Reducción del riesgo relativo	0,02/0,05	49.815,21 €	40.974,39 €	0,2	8.840,82 €
Coste del manejo de las HM	2.204,63 €	24.886,75 €	18.245,56 €	1,44	4.611,94 €
Coste del manejo de las HM	8.698,59 €	60.965,41 €	63.703,28 €	1,44	-1.901,30 €
Coste del test (-50%)	55,00 €	37.426,06 €	40.974,39 €	1,44	-2.464,12 €
Coste del test (+50%)	165,00 €	48.426,06 €	40.974,39 €	1,44	5.174,77 €

VKORC1 una vez identificado el polimorfismo. El análisis del coste efectividad del test de cribado genético solo tiene sentido, suponiendo que la identificación de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 disminuyen el RR de hemorragia mayor de estos pacientes en relación a los pacientes en una población que no se realiza el test. Se supone que conociendo el polimorfismo del paciente se puede hacer un ajuste de dosis que evitaría episodios de HM.

Se calcularon los resultados del modelo con una reducción mínima del RR de 2% para pacientes identificados con polimorfismo en el gen CYP2C9 y de 5% para pacientes identificados con polimorfismo en ambos los genes CYP2C9 y VKORC1. En este caso el coste incremental por episodio de HM evitado sería de 8.840,82 euros. Suponiendo una reducción del RR de 40% y 50% la opción de realizar el test de cribado genético sería dominante a la no realización.

Coste de tratamiento de un episodio de HM

El coste del tratamiento de un episodio de HM es un punto esencial para los resultados del modelo debido a que la prevención de este evento es el resultado clínico que se pretende alcanzar con la realización del test de cribado genético. Los costes del tratamiento de un evento de HM difieren en función de la localización y gravedad del evento. En un estudio publicado por Navarrete-Navarro *et al.*²⁶ se estimó que los costes asociados a un evento de hemorragia intracranial en España acceden a 46.193 euros. Este estudio llevó en consideración tanto los costes directos (gastos sanitarios) responsables por un 32% del total y los costes indirectos (pérdida de días laborales) responsables por un 67% del total.

En el presente estudio, el modelo de escenario base tuvo un abordaje conservador, llevando en consideración solamente los costes directos. En el análisis de sensibilidad se calcularon los resultados del modelo con diferentes costes y la relación coste efectividad del test de cribado genético mostró una tendencia a ser más favorable en función del aumento del coste asociado al tratamiento de un episodio de HM. Se estimó que en el escenario base el test de cribado genético se convertiría en una estrategia dominante a partir de un coste de 6.802,92 euros por episodio de HM.

Coste del test

Otro importante factor para evaluar el coste efectividad es el precio final del test de cribado genético. Con los valores utilizados en el escenario base la realización del test de cribado genético sería dominante a partir de un coste del test de 90,22 euros.

Número de INR

Calculando el modelo con un número equivalente

de INR entre las dos alternativas, el coste incremental para evitar un episodio de HM sería de 2180,12 euros. En el escenario base, para que la alternativa de realización del test sea dominante, el conocimiento del polimorfismo en los pacientes debería evitar 5,28 pruebas de INR al año.

DISCUSIÓN

Utilizando datos obtenidos en la literatura, se construyó un modelo de árbol de decisión para evaluar el coste efectividad de la realización de un test de cribado genético para orientar la terapia anticoagulante con acenocumarol basada en la identificación de polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1. En el escenario base, la aplicación del test demostró ser potencialmente más efectiva en la prevención de episodios de HM en comparación a la alternativa de no aplicar el test, con un coste incremental de 1.355,33 euros por episodio de HM evitado.

El coste incremental para evitar un episodio de HM con la utilización del test de cribado genético se demostró sensible a una serie de parámetros utilizados en el presente modelo. Algunos de estos parámetros todavía no se encuentran disponibles en la literatura (la reducción del riesgo de HM en portadores de polimorfismo), otros varían entre subgrupos poblacionales (incidencia de HM), o pueden variar individualmente en cada paciente (coste del tratamiento de HM).

Estas incertidumbres, sobre todo la capacidad de reducir la incidencia de episodios de HM en pacientes genotipados, fueron testadas en el análisis de sensibilidad con el fin de evaluar la robustez de los resultados del modelo e identificar los valores de umbral de las variables más influyentes. En este estudio el análisis de sensibilidad se utilizó como una herramienta para identificar escenarios en los cuales el test se presentaría potencialmente más o menos coste efectivo, en función de la variación de los parámetros.

La edad de los pacientes fue identificada como un importante factor de riesgo para HM^{28,29}. La realización del test de cribado genético en poblaciones de personas mayores tiene una probabilidad de ser más coste-efectiva. Otro factor identificado es la mayor probabilidad de ocurrencia de eventos de HM en los primeros dos meses del tratamiento con anticoagulantes orales^{23,30}, la evaluación del coste efectividad del test con la incidencia de HM en este periodo, puede presentar resultados favorables en términos del coste-efectividad del test. Algunos de los factores de riesgo también asociados con una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a anticoagulantes orales son: historia de abuso de alcohol, insuficiencia renal crónica y sangrados intestinales previos²⁰. Sería deseable disponer de datos sobre la incidencia de HM en pacientes espa-

ños en tratamiento con acenocumarol en grandes series y en distintas áreas geográficas, para tener mayor información sobre la incidencia en diferentes subgrupos poblacionales.

Los resultados del presente estudio deben tomarse con la cautela que corresponde a un modelo de árbol de decisión basado en datos disponibles en la literatura, ya que existen limitaciones inherentes a esta metodología. Un modelo representa una simulación de la práctica clínica y puede presentar sesgos por el número de simplificaciones y supuestos necesarios para su construcción.

En cuanto a la reducción del riesgo relativo de HM en pacientes de los cuales se conocían los polimorfismos, no se encontraron ensayos clínicos que evalúen directamente la eficacia de la aplicación del test genético en la prevención de episodios de HM. Sin embargo, en un ensayo clínico que evaluó una monitorización intensiva de la terapia de anticoagulación en pacientes mayores, obtuvo una reducción del 50% en los episodios de sangrado en esta población³¹, por lo tanto la reducción hipotética del riesgo de HM de un 20% también fue utilizada por otros autores que evaluaron el potencial coste efectividad de la aplicación del test de cribado genético y considerada por estos como un supuesto conservador³². La realización de estudios prospectivos con un largo periodo de seguimiento en población española será necesaria para identificar en qué medida la identificación de polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 puede contribuir a una disminución de la frecuencia de episodios de HM.

Otra variable importante de la cual no se disponía de valores reales fue la diferencia en el número de INR entre los grupos. Se considera importante un estudio prospectivo en pacientes testados genéticamente para obtener un valor más preciso en la práctica clínica habitual. Las demás variables clínicas fueron estimadas principalmente de estudios observacionales retrospectivos, y están sujetas a las limitaciones de estos estudios. Dada la importancia de estas limitaciones, las principales variables del modelo fueron examinadas con un rango amplio de variación en el análisis de sensibilidad.

Los resultados del coste efectividad del test de cribado genético para pacientes en terapia con anti-

coagulantes orales obtenidos en otros estudios que evaluaron el test de cribado genético son difíciles de comparar, debido a que éstos no evaluaron de manera conjunta los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 y evalúan costes en otros países^{5,32}. En el estudio publicado por Schalekamp *et al.*, el coste incremental para evitar un evento de HM fue estimado en 4.233 euros, sin embargo, este estudio evaluó solamente pacientes con polimorfismo en el gen CYP2C9.

El genotipado ha sido propuesto como un enfoque proactivo de monitorización de la terapia farmacológica³³. Estudios recientes confirman la importancia de esta práctica en diferentes situaciones clínicas³⁴⁻³⁶. Los test genéticos aplicados al campo de la terapia farmacológica pueden ser considerados como un elemento más para contribuir al uso racional de medicamentos.

El presente estudio es un ejemplo de análisis de decisión para simular la magnitud de la efectividad clínica y los costes asociados a la aplicación de un test de cribado genético a la terapia con acenocumarol, previo a la realización de un ensayo clínico comparando estos dos esquemas de tratamiento. Este estudio apunta para varios escenarios en los cuales la terapia anticoagulante oral guiada por resultados del test de cribado genético es potencialmente más coste-efectiva. En conclusión, la terapia farmacológica con el acenocumarol orientada por un test de cribado genético es potencialmente más efectiva en la prevención de HM y su coste incremental depende de parámetros que están relacionados con el escenario en que se aplica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este artículo agradecen a la Dra. Aitziber Emaldi (Cátedra Interuniversitaria Fundación BBVA-Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto, Universidad del País Vasco) su contribución en el desarrollo del estudio. Nos gustaría agradecer la financiación del proyecto por parte del Proyecto Singular y Estratégico: Biotecnología aplicada al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y pronósticas de enfermedades complejas (OSAGEN). Código del Proyecto: CIT-010000-2005-43.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1226-32.
2. Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional del tratamiento anticoagulante oral. *Hematológica*. 2001; 16: 255-61.
3. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonist: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 234-64.
4. Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastin and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983; 33: 230-6.
5. Schalekamp T, Gerard J, Boina J, et al. CYP2C9 genotyping in acenocumarol treatment: is it a cost-effective addition to international normalized ratio monitoring? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2006; 79(6): 511-520.
6. Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JFM, Chahid Y, van Geest-Daalterop JHH, de Vries-Goldschmeding H, van Wijk EM, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 80(1): 13-22.
7. Higashi MK, Veenstra DL, Midori Konto L, Wittkowsky AK, Srinouanprachan SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-8.
8. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-9.
9. Veenstra DL, You JH, Rieder MJ, Farin FM, Wilkerson HW, Blough DK, et al. Association of vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 687-91.
10. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGCC polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 262-70.
11. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645-9.
12. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329-33.
13. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
14. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocumarol sensitivity. *Blood* 2005; 106: 135-40.
15. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-2279.
16. Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost effectiveness of genetic tests. *The American Journal of Managed Care* 2003; 9(7): 493-500.
17. Visser LE, van Schaik RHN, van Vliet M, Triekens PH, De Smet PAGM, Vulto AG, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2004;92:61-6
18. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Büller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Medicine*, 2005;2:996-8
19. Mas S, Crescenti A, Vidal-Taboada JM, Bergoñon S, Cuevillas F, Laso N, et al. Simultaneous genotyping of CYP2C9*2, *3, and 5' flanking region (C-1189T) polymorphisms in a Spanish population through a new minisequencing multiplex single-base extension analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:635-641
20. McMahan D, Smith DM, Carey MA, Hua X. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13:311-316
21. Vázquez E, Monte M, Lozano C, et al. Hemorrhagic complications from anticoagulant treatment: analysis of predictive risk factors. *Sangre (Barc)* 1999;44(3):216-21
23. Calvo JM. Hemorragias graves asociadas al tratamiento a largo plazo con acenocumarol en pacientes enfermedad tromboembólica venosa en un área rural de Extremadura. *Medicina Clínica*: 2005; 125(2):76.
24. BOT Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Versión 2.0.0.; noviembre 2007
25. Piñol C. Evaluación económica del tratamiento con ácido acetilsalicílico más esomeprazol comparado con clopidogrel en la prevención de la hemorragia gastrointestinal. *Gac Sanit* 2006; 20: 54-57
26. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 556-562
27. Instituto Nacional de Estadística. Índice de precios de consumo (Base 2007). Available from : <http://www.ine.es/cgi-bin/certi?L=0&PI=01&AI=2005&PF=01&AF=2008&TP=N> [Accessed March 3, 2008]
28. van der Meer FIM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Tromb Haemost* 1996; 76: 12-6
29. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increase age. *Arch Intern Med* 2005; 165:1527-32
30. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.
31. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 7; 133(9): 687-95.
32. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb Haemost*. 2004 Sep; 92(3):590-7.
33. Enson MHH, Chang TKH, Patel P. Pharmacogenetics: The therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinetics* 2001; 40:783-802.
34. MacPhee IA, Holt DW. A pharmacogenetic strategy for immunosuppression based on the CYP3A5 genotype. *Transplantation*. 2008 Jan 27; 85(2): 163-5.
35. Ng FL, Holt DW, MacPhee IA. Pharmacogenetics as a tool for optimising drug therapy in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Sep; 8(13): 2045-58.
36. Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Dec; 13(4): 207-21.

PERFIL DEL PACIENTE FUMADOR QUE DESEA DEJAR DE FUMAR: UNA PERSPECTIVA SOCIOECONÓMICA

SMOKER'S PROFILE WHO INTENDS TO STOP SMOKING: A SOCIOECONOMIC PERSPECTIVE

Fernández-Pinilla, Carmen¹; Ramón Torrell, José María²; Sanz de Burgoa, Verónica³; Ramírez Vázquez, Esther⁴.
¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid ; ²Servicio de Preventiva. Hospital de Bellvitge. Barcelona.
³Departamento médico. Laboratorios Pfizer España. Madrid; ⁴Infocencia, S.L. Barcelona



Resumen

Antecedentes/objetivos: Pretendemos determinar las características ligadas al nivel socioeconómico del paciente fumador que desea abandonar el consumo de tabaco.

Métodos: Estudio multicéntrico transversal sobre 1.634 fumadores, atendidos en consultas de Atención Primaria y Especializada de España, que tras preguntarles explícitamente, expresaron su deseo de abandonar el consumo de tabaco. Se recopilaron datos sociodemográficos, prestando atención a indicadores socioeconómicos, antecedentes del consumo de tabaco y motivos del deseo de cesar el consumo. Se realizó un análisis de estadística descriptiva.

Resultados: El consumo de tabaco se situó en 20,7 cigarrillos diarios (DE \pm 9,9) durante los días laborables y el gasto medio anual ascendió a 961,5 euros (DE \pm 442,3). Atendiendo a este gasto, se observaron diferencias significativas ($p < 0,0001$) en función del género, la edad, el nivel educativo y la situación laboral; el mayor gasto medio correspondió a hombres, al grupo de edad de entre 46 y 65 años, sin estudios, en situación de baja laboral y en jubilación. Un gasto medio anual superior a 1.500 euros se asoció a un mayor uso de tratamientos para dejar de fumar ($p = 0,0009$). Sólo un 0,9% de los fumadores quiso abandonar el consumo de tabaco por motivos económicos.

Conclusiones: Los pacientes que desean dejar de fumar gastan 961,5 euros anuales de media en cigarrillos, aunque existen diferencias significativas en función del perfil sociodemográfico. A mayor gasto en tabaco, mayor gasto en tratamientos de cesación tabáquica.

Palabras clave: tabaquismo, cese del tabaquismo, epidemiología, grupo social, economía, terapéutica, estudios transversales.

Abstract

Background/objective: We aimed to determine socioeconomic level related aspects of the smoker's profile who intend to quit smoking.

Methods: 1,634 smokers, attended by General Practitioners and Specialized Physicians in Spain, were included in a multicentric cross-sectional study. When asked, all of them wanted to quit smoking. Socio-demographic data, taking into account socio-economic indicators, history of smoking and reasons to stop smoking were collected. Descriptive statistical analysis was performed.

Results: Daily mean cigarette consumption during working days was 20.7 (SD \pm 9.9). Mean annual expenses for cigarettes reached € 961.5 (SD \pm 442.3) although significant differences ($p < 0.0001$) within gender, age groups, educational level and work situation were observed; the highest mean annual expense was reached by men, by people 46 to 65 years old, by those without primary studies, by people who were on sick leave and by those who were near to retirement. A mean annual expense for cigarettes higher than € 1,500 was associated with a higher use of smoking cessation treatments ($p = 0.0009$). Less than 0.9% of smokers wanted to stop smoking due to economic reasons.

Conclusions: Patients who want to quit smoking spend annually a mean of € 961.5 on cigarettes, although there are significant differences within socio-demographic profiles. The higher the expenses for cigarettes are, the higher the expenses for smoking cessation treatments reach.

Key words: smoking, smoking cessation, epidemiology, social group, economics, therapeutics, cross-sectional studies.

INTRODUCCIÓN

En España el tabaquismo puede considerarse como uno de los mayores problemas de salud pública. Según los datos del Banco Mundial¹, España es el tercer país en número de paquetes consumidos al año por persona mayor de 15 años (133 paquetes) y el cuarto con una mayor proporción de población fumadora respecto a la población mayor de 15 años (33%). Según el artículo de González-Enríquez², el coste asistencial de las enfermedades atribuibles al tabaco es de 4.286 millones de euros en la población española de fumadores, siendo una de las causas de muerte evitables más importante.

Las decisiones que subyacen al inicio del consumo de tabaco así como al abandono del mismo son a menudo multifactoriales³. La influencia de los distintos instrumentos políticos (política de precios, restricciones de uso, campañas publicitarias, etc.) en estas decisiones ha sido objeto de análisis en estudios previos sin que se haya podido atribuir al precio del tabaco un claro papel significativo sobre ellas⁴. No obstante, además de la asociación entre el consumo de tabaco y todas las enfermedades con que se relaciona, existe otra asociación menos conocida entre el consumo de tabaco y la pobreza. Así, los más pobres tienden a consumir más tabaco, a la vez que el consumo de tabaco tiende a contribuir a la pobreza de los individuos y los países⁵. Pero poco se sabe acerca del nivel socioeconómico de los fumadores que se proponen abandonar el consumo de tabaco y si éste tiene algún tipo de influencia en el acceso y en el éxito de los tratamientos de cesación tabáquica.

Por ello, el objetivo de este estudio fue describir, de manera poblacional y desde una perspectiva socioeconómica, el perfil del fumador atendido en consultas de Atención Primaria o Especializada de España que tras preguntarle explícitamente, expresó su intención de dejar de fumar en el curso del siguiente mes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, multicéntrico entre febrero y junio del 2007, en base a una población de fumadores atendidos en consultas de Atención Primaria (AP) y Especializada del territorio español. Se caracterizó el perfil sociodemográfico del fumador, que tras preguntarle explícitamente, expresó su intención de dejar de fumar en el curso del siguiente mes. Los participantes fueron reclutados en distintos centros, donde predominaron las consultas de AP (67,1%). Se incluyeron también centros de distintas especialidades, en su mayoría consultas de Neumología (54,5%), seguidas por Unidades Especializadas de Tabaco (25%). El porcentaje restante se distribuyó entre Cardiología

(2,3%), Medicina Interna (2,3%), Psiquiatría (2,3%) y otras categorías menos prevalentes (13,6%). Se seleccionaron 1.634 pacientes fumadores incluidos de forma consecutiva por los médicos de los centros que participaron en el estudio. Finalmente, se incluyeron 1.618 pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) mayores de 18 años, b) fumadores que acudieron a la consulta y deseaban dejar de fumar en el próximo mes o que hubieran iniciado alguna acción al respecto en los últimos 15 días y c) dieron su autorización para participar en el estudio vía consentimiento informado. Los 16 pacientes excluidos habían dejado de fumar con una anterioridad superior a dos semanas en el momento de la consulta.

Los datos se recopilaron en la fase de inclusión, durante una única visita, en el consultorio, a través de un cuestionario aplicado a cada paciente por el médico. Se consideraron: a) datos sociodemográficos y antropométricos, b) características del tabaquismo, incluido el gasto anual y el grado de dependencia a la nicotina mediante el Test de Fagerström, c) consumo de otras sustancias, d) otros síntomas y consumo de recursos sanitarios en los últimos seis meses, e) intentos anteriores para dejar de fumar y f) características del intento actual para dejar de fumar.

El gasto anual en consumo de tabaco se calculó a partir del consumo de cigarrillos diario y los precios para las marcas consumidas por los fumadores del estudio vigentes según las resoluciones de noviembre y diciembre de la Presidencia del Comisionado para el Mercado de Tabacos en el año 2007.

Se realizó un análisis de estadística descriptiva para todas las variables. Las variables cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar, mediana y valores extremos). Para las variables cualitativas se utilizaron tablas de frecuencia y porcentajes sobre el total de respuestas evaluables. En todos los casos los intervalos de confianza aplicados fueron del 95% (IC 95%). Para todas las comparaciones y para el estudio de asociaciones se consideró un nivel de significación estadística de 0,05. Las diferencias entre los distintos subgrupos se analizaron mediante pruebas de la ji al cuadrado, ANOVA, Student, Kruskal-Wallis o Cochran-Mantel-Haenszel, según el tipo de variables y su normalidad. Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SAS versión 9.1.3.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Además, se tuvieron en cuenta el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la *International Conference on Harmonization* para Buena Práctica Clínica 1996.

Correspondencia:

Carmen Fernández Pinilla.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico San Carlos
c/ Martín Lagos s/n 28040
Teléfono: 609069195
e-mail :
mfernandezp.hcsc@salud.madrid.org

Financiación:

Trabajo financiado por laboratorios Pfizer España.

Siguiendo las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences - Ginebra, 1991)* y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, el estudio fue evaluado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Se siguió, asimismo, lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal", por lo que la información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos.

RESULTADOS

Entre febrero y junio de 2007 se incluyeron 1.618 fumadores reclutados a partir de 167 centros de toda España. Las características demográficas y antropométricas de la población de estudio se muestran en la tabla 1.

La edad media de inicio del consumo de tabaco fue de $17,3 \pm 4,9$ años, iniciándose el consumo regular unos tres años después, con una edad promedio de $20,6 \pm 7,0$. El 97% (IC 95% 96,1-97,9) de los pacientes que acudieron a consulta eran fumadores diarios con un consumo en días laborables de $20,7 \pm 49,9$ cigarrillos y de $22,0 \pm 10,3$ en los festivos. El tiempo diario dedicado a fumar en el trabajo se situó en $28,4 \pm 30,9$ minutos aumentando considerablemente en el tiempo de ocio ($44,0 \pm 36,6$ minutos). La influencia de la nueva Ley de Prevención del Tabaquismo sobre la cantidad de tabaco consumida se ha reflejado en el 32,6% (IC 95% 30,3-34,9) de los fumadores, quienes desde su introducción referían fumar menos. En cuanto al tipo de tabaco, el 98,9% (IC 95% 98,4-99,4) fumaba cigarrillos. Las marcas más habituales fueron Marlboro (17,5%, IC 95% 15,6-19,4) y Ducados (17,2%, IC 95% 15,3-19,1) seguidos por Fortuna (15,8%, IC 95% 14,0-17,6) y Winston (10%, IC 95% 8,5-11,5). Un 4,4% (IC 95% 3,4-5,4) fumaba puros, un 0,6% (IC 95% 0,2-1,0) fumaba en pipa y el 1,0% (IC 95% 0,5-1,5) consumía otro tipo de tabaco. El gasto anual general

Tabla 1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS DE LOS 1.618 PACIENTES FUMADORES QUE DESEAN DEJAR DE FUMAR EN EL PRÓXIMO MES O QUE YA HAN INICIADO ALGUNA ACCIÓN PARA DEJAR DE FUMAR EN LOS ÚLTIMOS 15 DÍAS

Variable	N	Estadístico
Edad (años) (Media±DE)	1.616	45,63 ± 11,98
Grupos de edad (%)		
18-30 años	176	10,89
31-45 años	639	39,54
46-60 años	621	38,43
>60 años	180	11,14
Sexo (%)		
Hombre	894	55,90
Mujer	704	44,10
Peso (Media DE)	1.594	73,61 ± 14,50
Talla (Media DE)	1.585	168,33 ± 8,37
IMC categorizado (%)		
Bajo peso	15	0,90
Normopeso	679	42,90
Sobrepeso	661	41,70
Obesidad Grado II	194	12,20
Obesidad Grado III	29	1,80
Obesidad Grado IV	6	0,40
Estado civil (%)		
Casado	1.088	67,90
Soltero	313	19,50
Divorciado	152	9,50
Viudo	49	3,10
Nivel de estudios (%)		
Sin educación/Primarios incompletos	155	10,10
Estudios primarios completos	340	22,10
Estudios secundarios	500	32,60
Estudios post secundarios	540	35,20
Situación laboral (%)		
Profesional en activo	1.222	76,40
Jubilado/Pensionista	186	11,60
Ama de casa	114	7,10
En paro	42	2,60
Estudiante	28	1,80
Otros	8	0,50
Número de hijos (Media DE)	1.439	1,61 ± 1,25

IMC: índice de masa corporal. N: frecuencia absoluta.

Tabla 2. GASTO ANUAL (€) EN TABACO EN FUNCIÓN DEL GÉNERO, GRUPO DE EDAD, NIVEL DE ESTUDIOS Y SITUACIÓN LABORAL DE LOS 1.618 PACIENTES FUMADORES QUE DESEAN DEJAR DE FUMAR EN EL PRÓXIMO MES O QUE YA HAN INICIADO ALGUNA ACCIÓN PARA DEJAR DE FUMAR EN LOS ÚLTIMOS 15 DÍAS

Gasto anual (€)	N	Media (DE)	Mediana	p
Sexo	1.267	961,54±442,29	876,0	<0,0001[*]
Hombre	710	1.061,36±464,46	985,5	
Mujer	557	834,29±376,02	813,4	
Grupo de edad (años)	1.266	963,22±443,79	876,0	<0,0001[*]
18-30	132	809,38±387,05	740,8	
31-45	464	931,82±422,95	876,0	
46-65	591	1.018,76±452,50	938,6	
>65	79	989,19±511,78	876,0	
Nivel de estudios	1.218	968,20±451,07	881,7	0,0001[**]
Sin estudios	112	1.108,30±479,78	1.042,9	
Estudios primarios completos	261	1.036,51±465,79	953,7	
Estudios secundarios	394	957,86±445,86	876,0	
Estudios post secundarios	451	907,14±416,27	876,0	
Situación laboral	1.269	962,81±445,30	876,0	0,0001[**]
Profesional en activo	994	963,21±426,65	884,5	
Jubilado/pensionista	133	1.029,08±525,61	876,0	
Ama de casa	82	839,35±424,86	807,6	
En paro	34	1.130,28±620,15	1.042,9	
Estudiante	22	699,89±279,09	612,7	
Otros	4	1.214,11±482,16	1.110,6	

p: nivel de significación, fijado en 0,05. [*]: ANOVA. [**]: Kruskal-Wallis.

Tabla 3. USO DE TRATAMIENTOS DE DESHABITUACIÓN EN EL ÚLTIMO AÑO

Variable	Total	Total
Utiliza algún tratamiento	Sí	1.618 (100,0%)
	No	634 (39,2%)
Tipo de tratamiento [*]	Total	634 (100,0%)
	Terapia sustitutiva con nicotina	448 (70,7%)
	Utilizado chicle	282 (62,9%)
	Utilizado parche	243 (54,2%)
	Utilizado pastillas	57 (12,7%)
	Utilizado inhalados	14 (3,1%)
	Utilizado spray	4 (0,9%)
	Otros	1 (0,2%)
	Fármacos no nicotínicos	196 (30,9%)
	Utilizado bupropión	164 (83,7%)
	Otros	30 (15,3%)
	No farmacológico	156 (24,6%)
	Utilizado apoyo psicológico	65 (41,7%)
	Utilizado hipnosis	17 (10,9%)
	Utilizado acupuntura	37 (23,7%)
	Utilizado yoga	22 (14,1%)
	Otros	25 (16,0%)

[*] Un paciente podía registrar más de un tratamiento

en tabaco, calculado a partir de cada marca, se situó entre 850-900 euros (mediana: 876 euros). Las características de este gasto anual en función del género, grupo de edad, el nivel de estudios y la situación laboral se detallan en la tabla 2. El 39,2% de los pacientes siguieron algún tratamiento para dejar de fumar durante el año previo a la visita del estudio, la mayor parte de ellos (70,7%) realizó terapia sustitutiva con nicotina (tabla 3). El uso de estos tratamientos de cesación tabáquica en el último año en función del gasto anual de tabaco se muestra en la tabla 4. Los motivos de abandono de estos tratamientos se resumen en la tabla 5. Cabe destacar que en ningún caso se alegó razones económicas que obligaran a suspender estos tratamientos. De manera similar,

los argumentos económicos tampoco fueron determinantes en la decisión del intento actual para dejar de fumar, ya que sólo el 0,9% (IC 95% 0,4-1,3) de los encuestados los señaló cuando se les cuestionó el porqué de su decisión.

El 63,9% (IC 95% 60,8-67,0) de los hombres vs. el 55,7% (IC 95% 52,0-59,4) de las mujeres ($p=0,0008$) seguía indicación médica y el 60,7% (IC 95% 57,1-64,3) de las mujeres vs. el 55,7% (IC 95% 52,5-58,9) de los hombres ($p=0,0435$) buscaba prevenir enfermedades. Atendiendo a los grupos de edad, el 81,1% (IC 95% 75,4-86,8) de los mayores de 60 años se propuso dejar de fumar por indicación médica ($p<0,0001$, comparado con el resto de edades); el 58,8% (IC 95% 54,9-62,7) de los fuma-

Tabla 4. USO DE TRATAMIENTOS DE CESACIÓN TABÁQUICA EN EL ÚLTIMO AÑO SEGÚN GASTO ANUAL (€) EN TABACO

Variable	Total	<500 €	500-1.000 €	1.000-1.500 €	1.500-2.000 €	>=2.000 €	p	
Utiliza algún tratamiento (%)	Total	1.273(100,0%)	150 (100,0%)	608 (100,0%)	380 (100,0%)	96 (100,0%)	39 (100,0%)	0,0009[*]
	Sí	503 (39,5%)	40 (26,7%)	237 (39,0%)	158 (41,6%)	51 (53,1%)	17 (43,6%)	
Tipo de tratamiento (%) [**]	Terapia sustitutiva con nicotina	350 (69,6)	30 (75,0)	171 (72,2)	108 (68,4)	31 (60,8)	10 (58,8)	0,3805[*]
	Fármacos no nicotínicos	165 (32,8)	10 (25,0)	73 (30,8)	55 (34,8)	19 (37,3)	8 (47,1)	0,4277[*]
	No farmacológico	116 (23,1)	11 (27,5)	53 (22,4)	38 (24,1)	11 (21,6)	3 (17,6)	0,9188[*]

N=1.273. p: nivel de significación, fijado en 0,05. [*]:Cochran-Mantel-Haenszel. [**]Un paciente podía registrar más de un tratamiento

Tabla 5. MOTIVOS ARGUMENTADOS POR LOS 448 FUMADORES QUE ABANDONARON EL TRATAMIENTO DE CESACIÓN TABÁQUICA A BASE DE CHICLES SUSTITUTIVOS DE NICOTINA Y POR LOS 164 QUE LO HICIERON TRAS INICIAR TRATAMIENTO CON BUPROPION DURANTE EL AÑO ANTERIOR

Variable	Terapia sustitutiva con nicotina (chicle) N (%)	Fármacos no nicotínicos (bupropion) N (%)
Insomnio	17 (6,00%)	29 (17,70%)
Náuseas	26 (9,20%)	11 (6,70%)
Síndrome de abstinencia	56 (19,90%)	23 (14,00%)
Cefaleas	12 (4,30%)	10 (6,10%)
Sequedad de boca	17 (6,00%)	8 (4,90%)
Aumento de peso	7 (2,50%)	5 (3,00%)
Falta de eficacia	69 (24,50%)	37 (22,60%)
No consta/no específica	66 (23,40%)	61 (37,20%)
Otros	42 (14,9%)	21 (12,8%)

N: frecuencia absoluta

dores entre 46 y 60 años buscaba prevenir enfermedades, aunque si bien fue el grupo de edad en que este motivo se alegó con mayor frecuencia, no se observaron diferencias significativas con el resto de edades.

Al margen de cuáles fueran las razones escogidas para abandonar el consumo de tabaco, de manera global, el 3,3% (IC 95% 2,4-4,2) de los fumadores dijo estar nada motivado con su decisión, el 20,8% (IC 95% 18,8-22,8) se consideró poco motivado, el 51,1% (IC 95% 48,6-54,6) bastante motivado y el 24,8% (IC 95% 22,6-27,0) muy motivado. Los hechos que se asociaron significativamente a una motivación alta para dejar de fumar fueron la consciencia de dependencia ($p<0,0001$), la prevención de enfermedades ($p<0,0001$), el papel ejemplar para los hijos ($p<0,0021$) y la Ley del Tabaquismo ($p<0,0002$). En cuanto a las reticencias para abandonar el tabaco, el 37,5% (IC 95% 37,4-37,6) de los pacientes altamente motivados no mostró ningún tipo de reticencias y se consideró capaz de conseguirlo, frente al 15,9% (IC 95% 12,2-19,6) de los pacientes con baja motivación ($p<0,0001$). El 28,1% (IC 95% 23,6-32,6) de casos con baja motivación consideró que el hecho de fumar no era tan grave para salud frente al 4,0% (IC 95% 2,9-5,1) de los altamente motivados ($p<0,0001$). Finalmente, la relación del gasto anual en tabaco con el número de intentos previos y con la motivación actual para dejar de fumar se recoge en la tabla 6.

DISCUSIÓN

El 84% de los fumadores vive en países en desarrollo⁶. Es un hecho conocido que mientras los países ricos adoptan medidas cada vez más restrictivas para el control del tabaquismo y existe una mayor concienciación dentro de la población, en los países pobres, por el contrario, la epidemia se está extendiendo con mayor intensidad. En estos países la industria tabaquera prácticamente no tiene ningún obstáculo para seguir incrementando el número de consumidores que puedan sustituir a los que fallecen prematuramente por su uso y a los que dejan de fumar. Esta situación, potenciada por el fenómeno de la inmigración, es paralela a la que se establece dentro de un mismo país, considerado como desarrollado, entre las personas de un nivel socioeconómico más bajo: son las que consumen más tabaco y sufren en mayor medida los costes económicos y de salud derivados del consumo, lo que causa un círculo vicioso muy difícil de romper.

En España, según los datos de la última Encuesta Nacional de Salud (2006)⁷, la prevalencia más alta de fumadores se observa en el grupo de edad de 25 a 34 años (35,3%), seguido por el grupo de 35 a 44 años (34,1%). Son los de este segundo colectivo los que, basándonos en nuestros resultados, más demandan abandonar el consumo de tabaco (casi el 40% de los fumadores que participaron en nuestro estudio tenía entre 31 y 45 años), si bien no son los que presentan mayor gasto anual (931,8 euros de media). Si tenemos en cuenta que por otro lado, el

Tabla 6. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE INTENTOS PREVIOS PARA DEJAR DE FUMAR Y DEL GRADO DE MOTIVACIÓN ACTUAL PARA ABANDONAR EL TABAQUISMO EN FUNCIÓN DEL GASTO ANUAL (€)

Variable		<500 €	500-1.000 €	1.001-1.500 €	1.501-2.000 €	>2.000 €	p
Nº de intentos para dejar de fumar (Media±DE)		2,52±4,36	1,79±2,21	1,71±2,33	1,65±1,81	1,95±3,10	<0,0001[*]
Nº de intentos para dejar de fumar en el último año (Media±DE)		0,54±0,89	0,53±0,75	0,49±0,77	0,38±0,58	0,74±0,87	<0,0001[*]
Grado de motivación actual para abandonar el tabaquismo (%)	Total	149 (100,0)	606 (100,0)	377 (100,0)	95 (100,0)	38 (100,0)	0,0055[**]
	Motivación baja	52 (34,90)	123 (20,30)	85 (22,50)	24 (25,30)	9 (23,70)	
	Motivación alta	97 (65,10)	483 (79,70)	292 (77,50)	71 (74,70)	29 (76,30)	

N=1.265. p: nivel de significación, fijado en 0,05. [*]: ANOVA. [**]: Cochran-Mantel-Haenszel.

mayor porcentaje de participantes que expresó su voluntad de abandonar el consumo de tabaco se obtuvo entre los que disponían de estudios postsecundarios (35,2%) junto a los que se encontraban activos a nivel profesional (76,4%) y que nuevamente no son los grupos que presentan mayor gasto anual (907,2 euros y 963,2 euros respectivamente), es fácil concluir que el perfil que más demanda abandonar el consumo de tabaco reúne estas características: adulto joven, de nivel sociocultural alto y profesionalmente activo, con unos ingresos probablemente acordes a su nivel sociocultural y con un gasto anual en tabaco bajo-moderado. En materia sanitaria el nivel sociocultural es a la vez un indicador socioeconómico muy importante, ya que traduce que se disponen de los conocimientos y habilidades para tomar la mejor de las decisiones en aspectos que conciernen a la propia salud, por ejemplo el tabaquismo^{8,9}. Este hecho justificaría que el perfil descrito sea precisamente el que más frecuentemente pretenda abandonar el consumo de tabaco.

En la línea de lo dicho hasta ahora, se establece un gradiente inverso de menor a mayor gasto anual en tabaco según decae el nivel de estudios. Así, los fumadores de nuestra población que no disponían de estudios o no habían finalizado los primarios gastaban una mayor cantidad media anual en tabaco que el resto. De forma paralela se observa un gradiente similar con el nivel de actividad laboral, de manera que los desempleados, los que se encuentran en situación de baja laboral o incapacidad laboral transitoria y los jubilados gastan más que aquellos con una situación laboral activa. Mención aparte merecen los estudiantes y las amas de casa quienes, pese a no ser considerados activos desde el punto de vista del mercado laboral, ocupan su tiempo como en una jornada profesional, si bien su actividad no es remunerada. Este gradiente para el gasto anual en tabaco en función del nivel educativo y la actividad laboral es análogo al que la literatura describe para la distribución del porcentaje de fumadores de una población¹⁰ y para el que nos ofrecen los datos de la última Encuesta Nacional de Salud⁷.

Independientemente de la relación que se establece entre el gasto en tabaco y el nivel sociocultural, es

un hecho observado que cuando el precio de un producto no considerado de primera necesidad aumenta, la cantidad del producto demandado decae. Antiguamente, los expertos argumentaban que la naturaleza adictiva del tabaco confirmaría la excepción a esta regla: los fumadores suficientemente adictos a su consumo pagarían los cigarrillos a cualquier precio y continuarían fumando la misma cantidad que satisficiera sus necesidades. Sin embargo, el creciente número de estudios al respecto muestra que se trata de un argumento erróneo y que la demanda de tabaco por parte de los fumadores puede verse afectada por su precio. A modo de ejemplo, la subida de impuestos en Canadá entre 1982 y 1992 conllevó un aumento en el precio de los cigarrillos y su consumo disminuyó notablemente. De manera similar ha ocurrido en Sudáfrica, el Reino Unido y en otros países¹¹. De todas formas, este comportamiento difiere dependiendo de si se trata de países desarrollados o en desarrollo, y trasladado a un solo país, en función de los recursos económicos de sus habitantes.

Así como la subida de los precios del tabaco no influye mucho en la decisión de iniciar su consumo, ya que un incremento del 10% de los precios sólo retrasa la decisión de fumar en un mes y medio, el encarecimiento del tabaco rubio tampoco ejerce un efecto significativo sobre la decisión de dejar de fumar mientras que el del tabaco negro sí lo tiene y de manera significativa e importante¹². El hecho de que en nuestro estudio predominase el consumo de marcas de tabaco rubio podría justificar que sólo el 0,9% de los encuestados alegase haber tomado la decisión de dejar de fumar por motivos económicos.

Es necesario recordar que los recursos que los fumadores gastan en esta droga no pueden ser usados en otras necesidades básicas como la alimentación, educación o sanidad. Así, por ejemplo, si las dos terceras partes del dinero que se gasta en Bangladesh en tabaco se gastaran en alimentación, se evitaría la malnutrición en 10,5 millones de personas. Las familias más pobres de este país gastan 10 veces más en tabaco que en educación¹³. Traslado a terreno nacional, podríamos pensar que un mayor gasto anual en tabaco consume recursos que debieran destinarse a tratamientos para dejar de fumar. Según los

resultados de nuestro estudio, es en la categoría de 1.500-2.000 euros de gasto anual donde hay una mayor proporción de pacientes que utilizan algún tratamiento para dejar de fumar. No obstante, esto no tiene por qué significar necesariamente solvencia económica para costear el tratamiento cómodamente. Cuando analizamos la relación del gasto con el tipo de tratamiento farmacológico de cesación tabáquica, la terapia sustitutiva con nicotina, de menor precio que los fármacos no nicotínicos, es la elegida para la mayoría de pacientes con gasto anual de menos de 500 euros mientras que los fármacos no nicotínicos son los que se escogen de manera preferente por los que gastan más de 2.000 euros anuales. Recordemos que los fumadores con un mayor gasto anual son también los más desfavorecidos a nivel cultural y laboral y los que han realizado un mayor número de intentos previos para dejar el consumo de tabaco en el último año. Una explicación pudiera ser que la concienciación del gasto excesivo que supone el tabaquismo en estamentos socioculturalmente deprimidos, y por ende, con menor capacidad adquisitiva constituya un motivo de peso para erradicar el consumo de forma eficaz. Así, se recurre a los tratamientos más novedosos con la esperanza de mejores resultados. La identificación del tratamiento farmacológico más caro con el tratamiento que aumenta significativamente las tasas de abstinencia, retrasa los fallos y recaídas y minimiza o reduce el aumento de peso posterior al abandono es inmediata, especialmente entre el colectivo socioculturalmente más desfavorecido.

Aunque los datos de este estudio provienen de una amplia muestra de fumadores encuestados en gran parte del territorio nacional, el trabajo cuenta con algunas limitaciones al margen de las propias de los diseños transversales. En primer lugar, la información referente al consumo de tabaco y a los indicadores socioeconómicos se obtuvo a través del testimonio directo de los participantes, por lo que cabe la posibilidad de que los fumadores considerasen las

preguntas referentes a los aspectos económicos demasiado personales y en consecuencia se omitiesen (este hecho podría justificar el 25% de valores perdidos que se ha obtenido en estas preguntas) o se falseasen los resultados, lo que podría inducir conclusiones no del todo adecuadas. En segundo lugar, influye un sesgo de selección sobre la muestra: reclutar a los pacientes desde los centros asistenciales de Atención Primaria o Especializada en lugar de incluir participantes comunitarios, contribuye a que los fumadores seleccionados puedan no ser representativos de la población española fumadora, ya que por el mero hecho de consultar con un facultativo, cabe pensar que su estado basal de salud sea diferente al del resto de la población general fumadora que no consulta.

A modo de conclusión, el paciente que desea dejar de fumar, atendido en consultas de Atención Primaria y Especializada de España, gasta en torno a los 876 euros anuales en cigarrillos, aunque existen diferencias significativas en función del perfil sociodemográfico. Así, los desempleados y los de menor nivel educativo son los que alcanzan las cifras más elevadas en gasto medio anual derivado del consumo de tabaco. Estas desigualdades suponen además un hándicap nada desdeñable en relación al acceso a los tratamientos para dejar de fumar, ya que el coste de tratamiento corre a cuenta de un fumador que, en este caso, por su condición de desempleo, es de suponer que disponga de menos recursos económicos. Así pues, las políticas sanitarias sobre prevención y tratamiento del tabaquismo debieran tener en cuenta esta situación para promover de manera sostenible el abandono del consumo de tabaco en todos los colectivos sociales.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por Laboratorios Pfizer España. Los autores agradecen a Infocencia, S.L. la ayuda prestada en calidad de Centro Coordinador del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Bank. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. Washington DC: World Bank; 1999.
2. Gonzalez-Enriquez et al. Morbilidad, mortalidad y costes sanitarios evitables mediante una estrategia de tratamiento del tabaquismo en España. *Gac Sanit* 2002;16(4):308-17.
3. O'Loughlin J, Karp I, Koulis T, Paradis G, Difranza J. Determinants of first puff and daily cigarette smoking in adolescents. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):585-97.
4. López, A. Influencia de los precios sobre la iniciación y el abandono del tabaquismo. Informe final. Barcelona: Departamento de economía. Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra. Proyecto PB98-1058-C03-01. Fuente: La Biblioteca Cochrane Plus [citada 7 de Abril de 2008]. Disponible en: www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp
5. Audera C. Tabaco y pobreza: un círculo vicioso. *Prev Tab* 2004;6:45-8.
6. World Health Organization. Tobacco or health: a global status report. Geneva: WHO; 1997.
7. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2006 [citado 7 de Abril de 2008]. Disponible en: www.ine.es/inebase/cgi/axi
8. Mirowsky J, Ross CE. Education, personal control, lifestyle and health: a human capital hypothesis. *Res Aging* 1998;20:415-49.
9. Backlund E, Sorlie PD, Johnson NJ. A comparison of the relationships of education and income with mortality: the national longitudinal mortality study. *Soc Sci Med* 1999;49:1373-84.
10. Laaksonen M, Rahkonen O, Karvonen S, Lahelma E. Socioeconomic status and smoking: analysing inequalities with multiple indicators. *Eur J Public Health*. 2005 Jun;15:262-9.
11. The World Bank Group. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control [monografía en Internet]. Washington: The World Bank; 1999 [citado 7 de Abril de 2008]. Disponible en: <http://www1.worldbank.org/tobacco/book/html/cover2a.html>
12. López, A. How important are tobacco prices in the propensity to start and quit smoking? An analysis of smoking histories from the Spanish National Health Survey *Health Econ*. 2002;11:521-35.
13. Efroymson D, Ahmed S. Hungry for tobacco: and analysis of the impact of tobacco on the poor in Bangladesh. Dhaka: PATH Canada and Work for a Better Bangladesh; 2000.

ANÁLISIS DE COSTES DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA. EVALUACIÓN DE DARBEPOETIN ALFA VERSUS EPOETINA ALFA

ANALYSIS OF COSTS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA TREATMENT. ASSESSMENT OF DARBEPOETIN ALFA VERSUS EPOETIN ALFA

Sanz Granda, Ángel¹

¹ PdF [Proyectos de Farmacoeconomía]



Resumen

Antecedentes/objetivos: Revisar y analizar la información actual para estimar el coste en España del tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia mediante la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Métodos: Se efectuó una búsqueda bibliográfica en Medline, sin limitación de tiempo ni de idioma, identificando los estudios que comparaban directamente los agentes estimulantes de la eritropoyesis (epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetin alfa) en el tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia. Sin embargo, sólo epoetina alfa y darbepoetin alfa cumplieron los criterios de inclusión. Los ensayos clínicos han demostrado que todos los agentes pueden mejorar significativamente los niveles de hemoglobina y reducir las necesidades de transfusiones. Igualmente han evidenciado que los resultados obtenidos por estos medicamentos son equivalentes en seguridad y efectividad. Se calculó el coste medio por semana y paciente del tratamiento con cada alternativa, acorde con la situación en España. Se estimó finalmente el ratio de costes de darbepoetin alfa respecto de epoetina alfa.

Resultados: Los análisis de costes, basados en las dosis y los precios empleados en España, mostraron que darbepoetin alfa resulta ligeramente menos costosa que epoetina alfa, al presentar un ratio de costes entre 0,78 y 0,99. Para un hospital de nivel I, la reducción estimada equivale a un ahorro de costes que puede llegar hasta 530.000 euros anuales por la utilización de darbepoetin alfa en sustitución de epoetina alfa.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio farmacoeconómico muestran que la utilización en España de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia ofrece una reducción de costes, respecto de la utilización de epoetina alfa, que se estima entre el 1 y el 22 por ciento.

Palabras clave: Anemia. Quimioterapia. Epoetina alfa. Darbepoetin alfa.

Abstract

Background/objective: To look through and analyze current information estimating the cost in Spain of the chemotherapy-induced anaemia treatment by administering erythropoiesis stimulating agents.

Methods: Medline search of studies directly comparing erythropoiesis stimulating agents (epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin alfa) in chemotherapy-induced anemia was made. However, no more than epoetin alfa and darbepoetin alfa fulfilled inclusion criteria. There was no limit in time nor language. Clinical trials have demonstrated that all agents can significantly improve hemoglobin levels, and reduce transfusion needs. They have showed that they are equivalent because of their safety and effectiveness. The weekly cost by patient and the costs ratio between darbepoetin alfa and the other agents were calculated.

Results: Cost analysis, based on the doses and prices in Spain, have demonstrated that darbepoetin alfa is less costly than epoetin alfa (cost ratio from 0.78 to 0.99). Then, in a level I hospital, the reduction of costs can reach up to 530,000 euros yearly by using darbepoetin alfa instead epoetin alfa.

Conclusions: The results of these pharmacoeconomic analysis show that the use of darbepoetin alfa in Spain, in chemotherapy-induced anemia treatment, allows a reduction of costs of the order of 1 to 22 percent with regard to epoetin alfa.

Key words: Anemia. Chemotherapy. Epoetin alfa. Darbepoetin alfa.

INTRODUCCIÓN

La anemia es un efecto secundario frecuentemente observado en los pacientes que presentan cáncer; especialmente si están sometidos a quimioterapia sistémica, reduciendo notablemente la calidad de vida del individuo, debido principalmente a la fatiga y existiendo una relación directa entre dicha reducción y la disminución del nivel de hemoglobina¹. La incidencia de anemia inducida a la quimioterapia (AIQ) es elevada y depende del tipo de cáncer² (especialmente linfomas, pulmón, ovario y genitourinario) y del número de ciclos de quimioterapia administrados³. Habitualmente, el tratamiento de la AIQ se ha efectuado mediante transfusiones de células rojas sanguíneas. La aparición de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) ha supuesto un avance notable puesto que ha reducido drásticamente la necesidad de transfusión (RR: 0,64; IC95: 0,60-0,68) y ha mejorado significativamente la respuesta hematológica (RR: 3,43; IC95: 3,07-3,84)^{4,5}.

Existen tres AEEs en España con indicación para el tratamiento de la AIQ: epoetina alfa (EA), epoetina beta (EB) y darbepoetin alfa (DA). EA y EB son dos eritropoyetinas recombinantes humanas (rHuEPO) que se administran a razón de tres dosis semanales o una dosis semanal, vía subcutánea. Por su parte, DA presenta una estructura química diferente, en la que se han modificado cinco aminoácidos de la estructura de eritropoyetina y se han añadido dos cadenas de carbohidratos adicionales, lo que le confiere una vida media más prolongada, traduciéndose en un espaciado de la dosificación, de modo que puede administrarse semanalmente o una vez cada tres semanas. En todas ellas se observa un perfil similar de eficacia y seguridad. Así, una reciente revisión sistemática indicaba que la reducción de necesidad de transfusión no muestra diferencias significativas entre EA (OR: 0,44; IC95: 0,35-0,55) y DA (OR: 0,41; IC95: 0,31-0,55)⁶.

No obstante, el elevado precio de los AEEs, derivado de un costoso procedimiento de producción al tratarse de medicamentos de biosíntesis, conlleva que las autoridades sanitarias de cualquier país centren su atención en el gasto que estos fármacos biotecnológicos producen. Por dicho motivo se han efectuado numerosos estudios económicos analizando, en primer lugar, la eficiencia de los AEEs en el tratamiento de la AIQ respecto de la utilización de transfusiones^{7,8,9} y, posteriormente, la eficiencia comparada entre los AEEs^{10,11,12}. La extracción de los datos para los análisis económicos se ha efectuado a partir de estudios realizados, preferentemente en EEUU, en donde tanto las posologías utilizadas como los costes de los medicamentos difieren sustancialmente de lo que acontece en España.

Este sesgo en el origen de los estudios se traduce en unos resultados que indican mayor eficiencia de EA respecto de DA. Sin embargo, la extrapolación directa de los resultados de las evaluaciones farmacoeconómicas de un país a otro, no es posible^{13,14,15}. En esos casos, la valoración de costes farmacológicos fue realizada mediante los costes indicados en el Average Wholesale Price (AWP). No sólo el coste de 1 Unidad Internacional (UI) de EA y de 1 mcg de DA es en dicho país netamente superior al del nuestro (159 y 298% respectivamente) sino que además la relación de costes (1 mcg DA: 200 UI EA) es en EEUU de 1,87 mientras que en España es de 1,00. Por todo ello, los resultados de estas evaluaciones farmacoeconómicas no pueden ser trasladados a España sin un ajuste a la situación de nuestro país.

El objetivo del presente estudio ha sido revisar y analizar la información actual para estimar el coste en España del tratamiento de la AIQ mediante la administración de AEEs.

MÉTODOS

Población diana

El estudio incluyó a pacientes que presentaron una AIQ en el tratamiento del cáncer y que fueron tratados con AEEs. Conforme a la normativa en España, se ha asumido en el estudio que estos pacientes fueron tratados con medicamentos dispensados exclusivamente a través de los servicios de farmacia hospitalaria.

Búsqueda de estudios

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, sin limitación temporal de publicación ni de idioma. Se extrajeron los estudios que cumplieron con los criterios de: a) comparación directa entre AEEs (en brazos paralelos o bien administrados a los mismos pacientes de forma consecutiva), b) expresión del coste y/o de las dosis administradas y c) de utilización de las posologías recomendadas en España. Se excluyeron aquellos estudios que fueron realizados con posologías no autorizadas en las fichas técnicas de nuestro país. Finalmente, se revisaron las citas bibliográficas de los artículos seleccionados, extrayendo igualmente de ellos, los estudios que cumplían con los criterios previamente mencionados. Dada la limitada información disponible en las comunicaciones a congresos, no se utilizaron éstas en este estudio.

La búsqueda se llevó a cabo utilizando los términos 'epoetin alfa', 'epoetin beta' y 'darbepoetin alfa' en combinación con ('costs and cost analysis' o 'economics' o 'cost benefit analysis' o 'cost allocation' o 'cost of illness' o 'cost control' o 'cost sharing' o 'cost savings' o 'technology high cost' o 'health care costs' o 'direct service costs' o 'hospital

Correspondencia:

Ángel Sanz-Granda. PdF [Proyectos de Farmacoeconomía]. C/ Abel, 5. 28491 - Navacerrada (Madrid). Teléfono: 91 856 0173. E-mail: a.sanzgranda@terra.es

Fuente de financiación:

Estudio financiado por Amgen S.A., sin que haya tenido ninguna participación en el diseño, análisis, redacción o en alguna de las fases del proceso del mismo.

costs o '*employer health costs*' o '*drug costs*' y '*chemotherapy*' y ('*anemia*' o '*anaemia*'). Como se describe en el apartado de Resultados, sólo se incluyeron EA y DA al hallarse tan sólo un estudio de comparación directa de efectividad de EB con los otros AEEs.

Extracción de datos

De los estudios seleccionados se extrajeron los datos correspondientes a las posologías utilizadas con cada AEE una vez que se había obtenido el objetivo marcado de hemoglobina. En aquellos en donde se incluía información de costes, se extrajeron los datos correspondientes a dicho parámetro, mientras que en los que sólo incluían datos sobre las dosis empleadas, se estimaron los costes correspondientes de cada medicamento.

Tipo de análisis económico

Basándose en la actualización de las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology y de la American Society of Hematology¹⁶, que indica que EA y DA son equivalentes con respecto a efectividad y seguridad en el tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer y con AIQ, el estudio económico se desarrolló mediante un análisis de minimización de costes, asumiendo resultados similares entre las alternativas y estableciendo la diferencia de eficiencia a partir de los costes de adquisición de los AEEs. Utilizando un planteamiento conservador, no se incluyeron los costes de administración que hubieran favorecido a DA en base a una menor frecuencia en la administración parenteral.

Perspectiva y horizonte temporal

La normativa española indica que los AEEs son medicamentos de uso hospitalario, por lo cual sólo pueden ser dispensados a través de los servicios de farmacia hospitalaria. Esta característica conduce a que el presente estudio se efectúe desde la perspectiva de dicho servicio, condicionando de esta manera que los costes incorporados se expresen como PVL de aquellos. El horizonte temporal del estudio se ha ajustado a la duración media de los estudios incluidos sobre tratamiento de la AIQ.

Alternativas terapéuticas

Las alternativas terapéuticas consideradas inicialmente fueron las de todos los AEEs que presentan indicación de AIQ en el tratamiento de pacientes con cáncer (EA, EB y DA) y que cumplieran todos los requisitos de inclusión. Las pautas posológicas se corresponden con las autorizadas en las fichas técnicas de cada AEE.

Estimación de costes

Se estimó el coste medio semanal (C_{AEEi}) en España del tratamiento de la AIQ con cada AEE

mediante:

$$C_{AEEi} = UD_{AEEi} \times PVL_{AEEi}$$

siendo UD_{AEEi} el número de unidades de dosificación administradas (mcg o UI) de cada AEE en 7 días y PVL_{AEEi} el precio medio unitario de cada AEE. Este último fue calculado como el coste medio de cada mcg o UI estimado a partir de:

$$PVL_{AEEi} = \sum [(PVL_{AEEz})/n_z]$$

en donde PVL_{AEEz} es el PVL de cada presentación comercializada para cada AEE_z y n_z el número de unidades contenidas en dichas presentaciones. Como resultado de este algoritmo, el valor utilizado en el estudio fue de 0,008404 euros/UI de EA y 1,67292 euros/mcg de DA. Una vez estimados los costes del tratamiento con cada AEE se procedió a calcular el ratio de costes RC_{AEE} como:

$$RC_{AEE} = C_{AEE1} / C_{AEE2}$$

correspondiendo 1 a DA y 2 a los demás AEE. De esta forma, un ratio inferior a 1,0 indicaría un menor coste de DA, y por lo tanto una mejor eficiencia relativa, y un ratio superior favorecería al otro AEE analizado.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica ofreció estudios para EA y DA, no siendo posible incluir EB dada la escasez de estudios comparativos entre los tres AEEs que presentan la indicación de referencia. Únicamente se halló un estudio observacional retrospectivo en Francia que evaluó a 125 pacientes diagnosticados de cáncer que fueron tratados para la ASQ¹⁷. Asimismo, en algún otro estudio se ha incluido EB junto a EA, como epoetina indiferenciada⁶, sin distinguir posteriormente los resultados de cada una, al asumir idénticas efectividades y costes. Por ello, el presente estudio analiza el coste estimado en España del tratamiento con las alternativas de EA *versus* DA. La heterogeneidad de los estudios extraídos no permitió una combinación de resultados, procediendo a un análisis individual de cada uno de ellos y estimando a continuación los C_{AEEi} de los AEEs así como el RC_{AEE} correspondiente.

Los estudios seleccionados se pueden agrupar en dos formatos diferentes: revisiones sistemáticas y estudios de utilización de medicamentos, pudiéndose extraer o estimar el valor del coste medio semanal (C_{AEEi}) en España del tratamiento de la AIQ con cada AEE.

Revisiones

Morreale *et al*⁸ combinan un conjunto de estudios^{19,20,21,22,23,24} que presentan una gran heterogenei-

dad entre ellos, no haciendo posible una adecuada comparación entre los mismos. Su revisión incluye diferentes posologías (150 UI/kg 3xsem, 10.000 UI 3xsem y 40.000 UI Q1W) y ajusta posteriormente por transfusiones necesarias, obteniendo una mayor eficiencia con EA ($RC_{DA/EA}$: 1,0-3,0). Sin embargo, la adaptación de los datos obtenidos de utilización de los AEEs a la situación española ofrece unos valores iguales o inferiores a 1,0 que difieren significativamente de los resultados presentados, que corresponden a la realidad de EEUU (ver tabla 1).

Tabla 1. ESTIMACIÓN DEL COSTE MEDIO SEMANAL EN ESPAÑA DEL TRATAMIENTO DE LA AIQ CON EA Y DA

	EA	DA
Glaspay, 1997 ¹⁹	308,86	n.a.
Vansteenkiste, 2002 ²⁰	n.a.	310,92
Glaspay, 2001 ²¹	n.a.	242,41
Glaspay, 2002 ²²	264,73	263,48
Hedenus, 2002 ²³	n.a.	263,48
Littlewood, 2001 ²⁴	308,33	n.a.

Estudios incluidos en la revisión de Morreale et al¹⁸.
n.a.: no aplicable.

Cersosimo *et al*²⁵ analizan los costes de EA y DA con posologías extendidas; para ello, previamente estiman el coste del tratamiento semanal a partir de las dosis aprobadas por la FDA (150 UI/kg 3 veces por semana para EA y 2,25 mcg/kg/sem para DA), efectuando aquél en un ciclo de tratamiento de 12 semanas, sin variar la dosis o doblando la de EA y DA a las 8 y 6 semanas respectivamente, concluyendo que EA es más eficiente que DA. Utilizando la misma metodología empleada por estos autores, la adaptación a nuestro país ofrece valores similares para EA y DA de 264,74 y 263,48 euros/sem respectivamente sin ajustes posológicos y de 352,98 y 395,23 euros/sem con ellos.

Recientemente Duh *et al*²⁶ analizaron otros estudios, además de los incluidos en las revisiones citadas previamente, si bien éstos presentan una metodología no homogénea. Así, a partir del de Ben Hamadi *et al*²⁷ estiman una mayor eficiencia para EA ($RC_{DA/EA}$: 1,5), pero cuando los valores obtenidos se adaptan a nuestro país, el ratio se invierte estimándose un valor de 0,83 dado que el coste semanal estimado con DA es inferior al correspondiente a EA. Rosberg *et al*²⁸ efectúan un complejo análisis basado en el área bajo curva de la efectividad temporal, concluyendo una dosis media semanal de 33.684 UI de EA y 161,2 mcg de DA, lo cual, una vez adaptado a España resulta un valor de la eficiencia favorable ligeramente a DA. Posteriormente, Cremieux *et al*²⁹ amplían el anterior estudio, incluyendo otros más, y utilizan la misma metodología que los autores anteriores obteniendo unos estimados de dosis semanal por paciente de 34.137 UI de

EA y 161,2 mcg de DA, de modo que procediendo a la misma adaptación a nuestro país antes indicada, se obtiene un ratio de costes similar de 0,94 (ver tabla 2).

Tabla 2. COSTE MEDIO SEMANAL ESTIMADO EN ESPAÑA DEL TRATAMIENTO INDIVIDUAL DE LA AIQ

	EA	DA	$RC_{DA/EA}$
Ben Hamadi, 2005 ²⁷	390,13	325,05	0,83
Rosberg, 2005 ²⁸	283,09	269,66	0,95
Cremieux, 2006 ²⁹	286,90	269,66	0,94

Estudios incluidos en la revisión de Duh [26].

$RC_{DA/EA}$: ratio de costes de DA respecto de EA (un ratio inferior a 1,0 indica mayor eficiencia con DA y uno superior a 1,0 con EA).

Estudios de utilización de medicamentos

La búsqueda bibliográfica identificó además diversos estudios de utilización de medicamentos en práctica cotidiana en países europeos, en los que se utilizan las mismas posologías que las autorizadas en España (DA: 2,25 mcg/kg QW ó 500 mcg Q3W; EA: 150 UI/kg 3xsem ó 450 UI/kg QW). La adaptación de los datos extraídos a la situación de práctica en España revierte habitualmente los resultados, observándose una ligera mayor eficiencia con DA (ver tabla 3).

Tabla 3. ESTIMACIÓN DE COSTE MEDIO SEMANAL EN ESPAÑA DEL TRATAMIENTO DE LA AIQ CON EA Y DA

	EA	DA	$RC_{DA/EA}$
Pujade-Lauraine, 7, 2005	162,67	128,69	0,79
Persson, 2005 ³⁰	286,23	266,15	0,93
Killian, 2006 ³¹	271,00	264,53	0,97
Reichardt, 2006 ³²	249,36	223,96	0,90
Sikand, 2008 ³³	252,13	250,94	0,99
Spaepen, 2008 ³⁴	293,15	229,15	0,78

Estudios de utilización de medicamentos.

$RC_{DA/EA}$: ratio de costes de DA respecto de EA.

Pujade-Lauraine *et al*⁷ analizaron retrospectivamente, durante un período medio de observación de 103 y 95 días, el tratamiento en 42 pacientes tratados con EA y 43 con DA. Las dosis acumuladas medias se estimaron en 284.722 UI y 1.044 mcg respectivamente. El cálculo del coste medio semanal (C_{AEE}), a partir de los datos ofrecidos, estima unos valores de 162,67 y 128,69 euros para EA y DA, haciendo que el ratio de costes ($RC_{DA/EA}$) sea 0,79.

En Suecia, Persson *et al*³⁰ evaluaron de forma retrospectiva la utilización de EA y DA en tres hospitales. Acorde con las recomendaciones suecas, similares a las españolas, el C_{AEE} observado después de un seguimiento de 8 semanas de tratamien-

to, fue de 3.759 y 3.533 SEK. Extrapolando estos datos a nuestra situación en España, el coste medio semanal por paciente de cada alternativa sería de 286 y 266 euros con EA y DA respectivamente, con lo que el $RC_{DA/EA}$ es 0,93.

Killian *et al*³¹ analizaron, a partir de las bases de datos de 30 hospitales en EEUU, la utilización y costes asociados al tratamiento con EA en oncología. Para ello segregaron un subgrupo de 311 pacientes que habían utilizado una dosis de 40.000 UI ó más, cuyas dosis acumuladas ascendieron a 19,7 millones de UI, estimando posteriormente el coste medio por paciente (AWP 2003). A partir de esto, realizan un ejercicio teórico estimando la variación que presentaría la sustitución de este patrón de uso por la administración de EA según una posología de 10.000 UI 3xsem o de DA a razón de 150 mcg QW; adicionalmente, asumen los mismos valores de los parámetros estancia media por paciente y tiempo medio hasta inicio del tratamiento con EA, de modo que las 450 dosis administradas (19.671.000 UI) serían equivalentes a 918 dosis (10.028.333 UI) con un coste medio por paciente de 703,98 y 358,89 dólares respectivamente. La estimación de equivalencia con DA la realizan mediante un cambio en la proporción de 260:1, resultando el mismo número de dosis y con un acumulado de 75.657 mcg. Esta transformación representaría un coste medio por paciente de 358,89 y 970,65 dólares respectivamente para EA y DA. Realizando entonces el mismo ejercicio con los datos de costes españoles, la situación cambia absolutamente: el coste medio semanal por paciente en tratamiento con EA 3xsem sería de 271,00 euros y el de DA QW de 264,53 euros mostrando un $RC_{DA/EA}$ de 0,97.

Reichardt³² comparó el coste del tratamiento con EA y DA de la anemia en pacientes que reciben quimioterapia en Austria, en donde se administra la misma posología que en España. El análisis comprende dos regiones diferentes con el fin de realizar una generalización de los resultados obtenidos. En la primera región se estima un coste anual medio por paciente de 2.828,99 euros con EA, en base a un consumo total de 111 pacientes, de 22.218.000 UI de EA, para una administración media de 19,63 dosis/paciente, y de 4.042,65 euros con DA (una vez deducidas las dosis de 300 mcg/sem), para un consumo de 93.880 mcg, con un valor medio de 9,81 dosis/paciente. En la segunda región se estimó un coste anual medio por paciente de 2.724,59 y 3.523,43 euros respectivamente, de modo que la combinación de resultados de las dos regiones evaluadas supuso un coste medio anual por paciente de 2.743,27 euros para EA y 3.619,49 euros para DA. En base a ello, el coste estimado por paciente y semana de tratamiento para España, a partir de los valores combinados de las dos regiones austriacas,

se puede considerar en 249,36 y 223,96 euros respectivamente, lo que se traduce en un $RC_{DA/EA}$ de 0,90.

Sikand *et al*³³ realizan un modelo mediante un análisis de minimización de costes pero basado en pacientes hospitalizados. Dicho modelo, aunque estima el coste de preparación y administración de los fármacos, se limita al tratamiento durante una estancia media de 8,5 días por lo que resultaría muy difícil generalizar estos resultados. A los pacientes se les administran 10.000 UI 3xsem de EA ó 150 mcg QW de DA, de modo que los costes en nuestro país serían de 252,13 y 250,94 euros respectivamente, con un $RC_{DA/EA}$ de 0,99.

Spaepen *et al*³⁴ han comparado los costes y resultados de la utilización de EA y DA a partir de datos de práctica clínica real obtenidos de hospitales de Bélgica, donde las posologías utilizadas son iguales que en España, desde 2003 hasta 2005. Los costes asociados a la anemia (AEEs, transfusiones de sangre y los incurridos durante la estancia por dicha causa) fueron menores con DA que con EA (3.050,77 euros y 3.995,25 euros respectivamente) presentando una diferencia estadísticamente significativa (944,48 euros; IC95: 521,74; 1.367,21). Dicha diferencia se debió principalmente a las diferencias en costes de los medicamentos analizados: EA: 2.958,33 euros (DE: 84,99) y DA: 2.169,54 euros (DE: 146,92), las cuales se explican principalmente por la necesidad de un menor tiempo de tratamiento con DA que con EA (41,39 días; DE: 2,33 vs 52,82 días; DE: 1,28). Así, se puede deducir que la dosis media semanal con DA y EA fue de 136,98 mcg y 34.880,27 UI, de modo que su coste semanal en España hubiera sido estimado en 229,15 y 293,15 euros respectivamente, con un $RC_{DA/EA}$ de 0,78; sin embargo, considerando la duración total descrita del tratamiento, los costes acumulados serían de 1.354,98 y 2.212,01 euros respectivamente, de modo que el $RC_{DA/EA}$ pasa a 0,61.

DISCUSIÓN

En el tratamiento de la AIQ, el análisis de costes estima un ratio de costes DA/EA entre 0,78 y 0,99 mostrando desde una clara ventaja en costes de DA hasta una similitud de los mismos, en función de la metodología de los estudios analizados. De este modo, la reducción estimada de costes con DA podría representar, para un hospital de nivel I³⁵ y acorde con los consumos reales, un ahorro que se situaría entre 24.506 y 539.132 euros anualmente.

No se han hallado estudios que comparen directamente la efectividad de DA y EA en la AIQ en general, ni para diversos tipos de cáncer o que evalúen las diferencias potenciales derivadas de la quimioterapia por derivados de platino o no. Ello

supone una dificultad a la hora de estimar la eficiencia de uno sobre otro, pues dada la heterogeneidad de los estudios publicados no se considera adecuado una combinación de sus resultados, de modo que no es posible responder con rotundidad a las cuestiones clave sobre la eficiencia de DA en diversos escenarios. No obstante, se observa una tendencia a una reducción de costes con el uso de DA, basada principalmente en la estructura de precios existente en España que, a diferencia de la observada en EEUU, favorece su utilización, así como a una reducción de la cantidad necesaria de DA para obtener un nivel de isoefectividad respecto de EA.

La observación más clara en este estudio radica en la confirmación de que no es posible extrapolar directamente los resultados de las evaluaciones económicas efectuadas en otros ámbitos geográficos a nuestro país. El resultado obtenido en cualquier evaluación depende de ciertos determinantes de costes que pueden presentar características diferenciales entre los diferentes países. Los estudios de eficiencia efectuados principalmente en EEUU, basados igualmente en análisis de costes, se sustentan sobre parámetros como el precio unitario del AEE y la dosis administrada. Ambos muestran valores notablemente distintos en España por lo que la adaptación de los resultados allí obtenidos a la situación característica de España muestra no sólo una disparidad en el resultado, sino que evidencia una tendencia a una eficiencia mayor con DA.

El análisis realizado presenta la limitación fundamental de estar sustentado en diversos estudios observacionales, de carácter retrospectivo, no aleatorizados y con unos pequeños tamaños de muestra. No obstante, los resultados obtenidos, que favorecen ligeramente la utilización de DA, están en línea con estudios económicos que han evaluado los costes de los tratamientos en países de la UE. Igualmente, la tendencia hallada concuerda con la estimación del coste del tratamiento con precios establecidos en España y el uso de posologías aprobadas en nuestro país de estudios realizados en EEUU.

En conclusión, los resultados del presente estudio farmacoeconómico muestran que la utilización en España de DA en el tratamiento de la AIQ supone una reducción de costes respecto de la administración de EA, estimada en el 1-22 por ciento, presentando un ratio de costes DA/EA en el rango 0,78-0,99. Dicha reducción representaría un ahorro anual entre 24.506 y 539.132 euros para un hospital de nivel I.

AGRADECIMIENTOS

Estudio financiado por Amgen S.A., sin que haya tenido ninguna participación en el diseño, análisis, redacción o en alguna de las fases del proceso del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crawford J, Cella D, Cleeland C, Cremieux P, Demetri G, Sarokhan B et al. Relationship between changes in haemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95:888-95
2. Groopman J, Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1616-34
3. Barret-Lee P, Bailey N, O'Brien M, Wagner E. Large-scale UK audit of anemia of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000;82(1):93-7
4. Lyman G, Glaspy J. Are there clinical benefits with early erythropoietic intervention for chemotherapy-induced anemia? *Cancer*. 2006;106:223-33
5. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;Issue 2: Art. n°: CD003407
6. Ross S, Allen I, Henry D, Seaman C, Sercus B, Goodnough L. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther*. 2006;28(6):801-31
7. Cremieux P, Finkelstein S, Berndt E, Crawford J, Slavin M. Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia. *Pharmacoeconomics*. 1999;16(5Pt1):459-72
8. Borget I, Tilleul P, Baud M, Joly A, Daguanel A, Chouaid C. Routine once-weekly darbepoetin alfa administration is cost-effective in lung cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a Markov analysis. *Lung Cancer*. 2006;51(3):369-76
9. Cornes P, Coiffier B, Zambrowski J. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):357-68
10. Morreale A, Plowman B, DeLattre M, Boggie D, Schaefer M. Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):381-95
11. Cerosimo R, Jacobson D. Epoetin alfa versus darbepoetin alfa in chemotherapy-related anemia. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):58-65
12. Duh M, Weiner J, White L, Lefebvre P, Greenberg P. Management of anaemia. A critical and systematic review of the cost effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):99-120
13. Sculpher M, Pang F, Manca A, Drummond M, Golder S, Urdahl H et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8(49):1-192
14. Sculpher M, Drummond M. Analysis sans frontiers: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics*. 2006;24(11):1087-99
15. Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride J. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):671-82
16. Rizzo D, Somerfield M, Hagetty K, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett C et al. Use of Epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology / American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):132-49
17. Pujade-Lauraine E, Richard A, Sapède C, Hayward C. Erythropoietic agents in anaemic patients with cancer: a retrospective observational survey of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha use in routine clinical practice. *Oncol rep*. 2005;14(4):1037-44
18. Morreale A, Plowman B, DeLattre M, Boggie D, Schaefer M. Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):381-95
19. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyan S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1218-34
20. Vansteenkiste J, Pirker R, Massutti B, Barata F, Font A, Fiegl M et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1211-20
21. Glaspy J, Jadeja J, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L et al. A dose finding and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer*. 2001;84(Suppl 1):17-23
22. Glaspy J, Jadeja J, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2002;87(3):268-76
23. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, Arthur C, Emmerich B, Dewey C et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol*. 2002;119(1):79-86
24. Littlewood T, Bajetta E, Nortier J, Vercaemmen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non platinum chemotherapy; results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2865-74
25. Cerosimo R, Jacobson D. Epoetin alfa versus darbepoetin alfa in chemotherapy-related anemia. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):58-65
26. Duh M, Weiner J, White L, Lefebvre P, Greenberg P. Management of anaemia. A critical and systematic review of the cost effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):99-120
27. Ben-Hamadi R, Duh M, Aggarwal J, Henckler A, McKenzie R, Tak Piech C. The cost-effectiveness of weekly epoetin alfa relative to weekly darbepoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1677-82
28. Rosberg J, Ben-Hamadi R, Cremieux P, Fastenau J, tak Piech C. Dose conversion and cost effectiveness of erythropoietic therapies in chemotherapy-related anaemia. *Clin Drug Invest*. 2005;25(1):33-48
29. Cremieux P, Vekeman F, Lefebvre P. Dose conversion and cost effectiveness of erythropoietic therapies in chemotherapy-related anemia: a Canadian application. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(3):165-78
30. Persson U, Borg S, Jannsson S, Ekman T, Franksson L, Friesland S, Larsson A. Epoetin alfa and darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-related anemia in cancer patients in Sweden: comparative analysis of drug utilization; costs, and hematologic response. *Adv Ther*. 2005;22(3):208-24
31. Killian A, Gupta V, Goetz A. Cost analysis of erythropoietic-stimulating therapy dosing in oncology inpatients. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):421-6
32. Reichardt B. Cost comparison of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha for cancer patients with anaemia in the clinical practice setting. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:503-12
33. Sikand H, Decter A, Greco T, Watson S, Kang Y, Mody S et al. Cost analytic model to determine the least costly inpatient erythropoiesis stimulating therapy regimen. *Ann Pharmacother*. 2008;42:16-13
34. Spaepen E, Demarteau N, Van Belle S, Annemans L. Health economic evaluation of treating anemia in cancer patients receiving chemotherapy: a study in Belgian hospitals. *Oncologist*. 2008;13:596-607
35. Resolución de 13 de diciembre de 2007 de la Dirección Gerencial del Servicio Andaluz de Salud, por la que se publica Adjudicación definitiva de suministro de medicamentos (eritropoyetina). Expediente CCA.+PIB18Z (2007/254118) B.O.E. nº 302 de 18/12/2007, pág.: 15003-4.

RIESGO COMPARTIDO: ¿POR QUÉ NO? NUEVOS RETOS Y OPORTUNIDADES PARA EL SISTEMA SANITARIO

*RISK SHARING: WHY NOT?
NEW CHALLENGES AND OPPORTUNITIES FOR THE HEALTH SYSTEM*

Gilbert Perramon, Antoni¹; Espinosa Tomé, Cristina¹; Prat Casanovas, Alba¹; Magem Luque, David¹

¹Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries. Area de Serveis i Qualitat. Servei Català de la Salut.



Resumen

Introducción: Los avances en el ámbito de la biología molecular están favoreciendo una nueva oferta farmacéutica caracterizada por un elevado nivel de innovación.

Por ello la relevancia de, entre otras medidas, impulsar un debate sobre un nuevo modelo de relación entre los agentes del sistema como los programas de riesgo compartido que promueva una mayor corresponsabilización, especialmente en las terapias biotecnológicas.

Métodos: Se constituyó un grupo nominal en el marco del Catsalut Bio_Workshop formado por representantes de distintos agentes del sistema sanitario y se identificaron las principales áreas de interés, las principales barreras y se presentaron diversas propuestas para avanzar en esta materia.

Resultados: Entre las principales áreas de interés, destacar aquellas que hacen referencia a reducir la incertidumbre en la efectividad de los tratamientos farmacológicos y en las decisiones sobre financiación así como favorecer la innovación y el acceso de los pacientes a la misma.

En cuanto a las barreras, se centraron principalmente en la dificultad del modelo en sí y de alcanzar acuerdos entre industria farmacéutica y financiador; las dificultades asociadas a la medición de la efectividad de los resultados y los elevados costes de implantación, seguimiento y evaluación de los programas de este tipo.

Conclusiones: El abordaje de los programas de riesgo compartido en nuestro país requiere considerar de forma exhaustiva múltiples factores antes de su potencial implementación. En cualquier caso, el debate y las recomendaciones del Catsalut Bio_Workshop nos aportan una buena aproximación al tema y un excelente punto de partida.

Palabras clave: biotecnología; riesgo compartido.

Abstract

Introduction: The advances in the area of the molecular biology are favoring a new pharmaceutical offer characterized by a high level of innovation.

The main objective was to promote a debate about risk sharing programs as a new model of relationship among the health system agents especially in biotechnological therapies.

Methods: A nominal group within the framework of the formed Catsalut Bio_Workshop was constituted by representatives of different agents of the health system. The main areas of interest of the risk sharing programs as well as the main barriers and several proposals to advance in this matter were identified.

Results: Among the main areas of interest, to highlight those that make reference to reduce the uncertainty in the effectiveness of the pharmacological treatments and in the decisions about funding, as well as favor the innovation and the access of the patients to new treatments.

As for the barriers, they focused mainly on the difficulty of the model by itself and of attaining agreements among pharmaceutical industry and financing institutions; the difficulties associated with the measurement of the effectiveness of the results and the high costs of implantation, follow-up and evaluation of this type of programs.

Conclusions: Risk sharing programs in our country require to consider multiple factors in an exhaustive way before its potential implementation. In any case, the debate and the recommendations of the Catsalut Bio_Workshop bring us a good approach to the subject and an excellent starting point.

Key words: biotechnology; financial risk-sharing

INTRODUCCIÓN

Si nos remontamos a los años noventa, algunas empresas farmacéuticas ya ofrecían acuerdos con garantía de resultados. Merck-Frost, en 1994, se comprometía a devolver el dinero a todos aquellos pacientes con hiperplasia benigna de próstata que tras el tratamiento con finasterida tuvieran que ser intervenidos quirúrgicamente en el curso del siguiente año; en 1995, Sandoz reembolsaría los costes de un antipsicótico: clozapina, su administración y seguimiento en aquellos pacientes con esquizofrenia resistentes a otros fármacos en los que no funcionara; Novartis en 2004 hizo lo propio con valsartan, un fármaco antihipertensivo y así, algunos otros ejemplos más¹.

Entonces, ¿por qué en los últimos años han surgido con tanta fuerza los denominados programas de riesgo compartido? ¿Por qué tanto interés en el tema y por qué tanto debate? La incertidumbre parece ser una de las claves que ha hecho que este tema resurja con tanto ímpetu. Mayor incertidumbre relacionada con el impacto presupuestario de la introducción de una nueva tecnología, mayor incertidumbre sobre la efectividad de una nueva terapia y mayor incertidumbre sobre los datos aportados en las evaluaciones económicas². Sin embargo, ¿es la incertidumbre el único factor que desencadena esta nueva tendencia? A la incertidumbre, debemos asociar la evolución del coste de nuevos tratamientos³⁻⁵ especialmente los biotecnológicos que en algunos casos han multiplicado el coste farmacológico de algunas patologías hasta 350 veces, han hecho que el coste medio por paciente y año en algunas terapias oncológicas supere los 40.000 euros o que algunos tratamientos crónicos para enfermedades huérfanas se sitúen por encima de los 300.000 euros/año por paciente. Todo lo anterior, así como la actual situación financiera, convierten los programas de riesgo compartido en una alternativa a considerar⁶.

Existen bastantes experiencias internacionales de acuerdos entre industria y financiador como los acuerdos de retorno o devolución de parte de los ingresos si las ventas exceden un objetivo predeterminado, o los descuentos o pactos de precio-volumen⁷.

Los contratos de riesgo compartido se podrían definir como acuerdos donde se regulan algunas incertidumbres y se comparten algunos riesgos entre distintos agentes del sistema en los que el financiador y la industria farmacéutica asumen el papel principal⁸. Según varios autores^{2,8-10} se esperaría que los mencionados programas contribuyeran a reducir la incertidumbre del financiador; alinear los objetivos entre industria farmacéutica y administración sanitaria; favorecer el acceso a la población a los nuevos tratamientos y limitar el creci-

miento descontrolado del coste fuera de las indicaciones definidas.

En el contexto actual, el Catsalut ha creado el espacio Bio_Workshop con la finalidad de informar y debatir sobre las nuevas terapias biológicas y facilitar la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias en un marco que permita ofrecer los mejores resultados en salud a la población, la sostenibilidad del sistema sanitario, la equidad en el acceso a los fármacos y coadyuve a la innovación. También se ha aprobado, a través de una resolución, el programa de evaluación, seguimiento y financiación de los tratamientos farmacológicos de alta complejidad¹¹ en el que, entre otras funciones, se estudiarán y propondrán nuevos mecanismos de provisión y financiación de los tratamientos farmacológicos de alta complejidad en el ámbito sanitario público de Cataluña.

En esta situación, en la que cohabitan una necesidad: gestión óptima de los tratamientos farmacológicos y una alternativa en auge: contratos de riesgo compartido; se decide abordar la cuestión sobre si los programas de riesgo compartido pueden ser una alternativa en la provisión y financiación de los medicamentos en el sistema sanitario catalán y contribuir a alcanzar los objetivos mencionados.

MÉTODOS

Se constituyó un grupo nominal^{12,13} formado por representantes de los distintos agentes del sistema sanitario (*ver anexo 1*) con la finalidad de disponer de un marco semi-estructurado que permitiera acotar la discusión y preservar un reparto equilibrado de espacios de intervención de todos los participantes.

El objetivo de la sesión fue conocer las opiniones de los participantes sobre si los programas de riesgo compartido pudieran ser una alternativa en nuestro sistema sanitario.

La sesión se inició con una exposición sobre el marco teórico de los programas de riesgo compartido así como algunas experiencias con casos concretos para situar a los asistentes y encuadrar la discusión.

A continuación, y previa explicación a los participantes de los objetivos y dinámica del debate, se lanzaron al grupo dos preguntas concretas. Las preguntas fueron:

1. ¿Desde su perspectiva profesional, cuál sería el **principal interés** de los programas de riesgo compartido?
2. ¿Desde su perspectiva profesional, cuál sería la **principal barrera** para la implementación de los programas de riesgo compartido?

Se indicó a los participantes que anotaran individualmente todas aquellas ideas que consideraran relevantes durante unos minutos. Tras el periodo

Correspondencia:

Antoni Gilabert
Travessera de les Corts, 131-159
Edifici Olímpia
08028 Barcelona
Telf.: 934038585
E-mail: tgilabert@catsalut.cat.

de reflexión y anotación, se dio pie a dos rondas de respuesta por participante, elaborando un primer listado con los **intereses** y un segundo listado con las **barreras**. En cada ronda de respuesta, cada participante aportó una sola idea —la que consideró más relevante— por riguroso turno asignado aleatoriamente por el equipo moderador. Las respuestas se anotaron y proyectaron en una pantalla en tiempo real, con el objetivo de someter la transcripción de las ideas aportadas al escrutinio del grupo, así como para asegurar una visión de conjunto de las ideas aportadas en todo momento. Todas las ideas fueron recogidas.

Al finalizar las rondas de respuesta, el equipo moderador clasificó los ítems de cada listado en distintas categorías para facilitar el debate posterior.

En relación al interés por los programas de riesgo compartido, se agruparon las ventajas en función de los potenciales beneficios en terapéutica ó efectividad; mejoras en el acceso o equidad para los usuarios; promoción de la innovación y ventajas en relación a la gestión económico- presupuestaria.

En relación a las barreras, los ítems se agruparon en relación a las dificultades del modelo de programas de este tipo, al potencial freno a la innovación y en relación a la metodología necesaria para su puesta en marcha.

A continuación, todos los participantes se distribuyeron en 2 grupos de 11 participantes cada uno y durante aproximadamente 45 minutos iniciaron el debate guiados por un moderador. Finalmente, el grupo se volvió a reunir para compartir las principales conclusiones del debate.

RESULTADOS

Los 22 participantes identificaron un total de 24 propuestas sobre el potencial interés y 17 posibles barreras para la implementación de los programas de riesgo compartido en nuestro entorno.

Entre las principales áreas de interés, cabe destacar aquellas que hacen referencia a reducir la incertidumbre en la efectividad de los tratamientos farmacológicos y en las decisiones sobre financiación; compartir un objetivo común entre industria y administración; a favorecer la innovación y el acceso de los pacientes a la misma y el importante cambio de modelo de relación que este modelo plantea entre industria y administración. Todas las áreas de interés se listan en la tabla 1.

En cuanto a las barreras, se centran principalmente en la dificultad del modelo en sí y de alcanzar acuerdos entre industria farmacéutica y financiador; las dificultades asociadas a la medición de la efectividad de los resultados y los elevados costes de implantación, seguimiento y evaluación de los programas de este tipo. En la tabla 2 se incluyen todas las aportaciones.

Durante el debate, las propuestas de los participantes para profundizar en las áreas de interés identificadas fueron las siguientes.

- Impulsar la creación de registros de pacientes por parte de los financiadores que permitan hacer el seguimiento de la evolución de los pacientes y disponer de más evidencia sobre la efectividad de los tratamientos farmacológicos en condiciones de práctica clínica habitual.

- Ampliar la perspectiva presentada sobre programas de riesgo compartido y no basarlos sólo en compartir riesgos en función de los resultados clínicos sino incorporar también otras opciones como la adecuación y el volumen.

- Realizar estudios de epidemiología y farmacoeconomía que ayuden a conocer el impacto real de una patología o fármaco.

- Gestionar las expectativas de los usuarios y pacientes a través de una mayor proactividad por parte de los financiadores al comunicar nuevos fármacos autorizados ó nuevas evidencias sobre fármacos ya disponibles. Acercarse también a las asociaciones de pacientes; conocer y manejar las expectativas que se puedan generar sobre fármacos tanto en fases de desarrollo clínico como ya en periodo de comercialización y contrastarlas con la realidad.

- Plantear los programas de riesgo compartido en fármacos en la fase de pre-comercialización cuando, en muchos casos, se inicia su uso como tratamientos compasivos

- Focalizarse idealmente en patologías de baja incidencia, alta necesidad sanitaria y alto coste.

- Reafirmar que los acuerdos de riesgo compartido favorecen el acceso a los medicamentos bajo criterios de equidad.

- Incentivar la utilización del medicamento allí donde la efectividad es mayor

- Aprovechar la oportunidad para generar confianza entre industria y administración.

- Incorporar la perspectiva del paciente a través de la medición de la calidad de vida o de las preferencias de los pacientes además de considerar los parámetros clínicos de eficacia y seguridad.

- Asumir el liderazgo de los programas de riesgo compartido por parte del financiador garantizando, a todos los proveedores y asegurados, la uniformidad de criterios de evaluación y financiación para el acceso a los medicamentos.

En relación a las barreras y con el fin de poder superarlas, se sugirió:

- Mejorar la comunicación entre los agentes del sistema y fijar mecanismos para garantizar la transparencia y vencer la resistencia al cambio

- Incidir en la formación de los diferentes agentes del sistema en esta materia y mejorar la rendición de cuentas.

- Considerar la implicación política que pudiera tener su implantación.

Tabla 1. ¿DESDE SU PERSPECTIVA PROFESIONAL, CUÁL SERÍA EL PRINCIPAL INTERÉS DE LOS PROGRAMAS DE RIESGO COMPARTIDO?

En relación a la terapéutica ó efectividad:

1. Disponer de más conocimiento de la efectividad real de los fármacos.
2. Confirmar la eficacia de fármacos con una mínima evidencia disponible.
3. Prevención del incentivo perverso de utilizar medicamentos con coste-efectividad ó efectividad muy bajos.
4. Favorecer la idoneidad de los tratamientos en base a los resultados en efectividad y promover el uso racional del medicamento.
5. Mejorar la seguridad en el uso de los fármacos por parte del enfermo.
6. Aumentar el conocimiento sobre la epidemiología, el impacto presupuestario y la definición de los resultados en salud.

En relación al acceso y equidad

7. Favorecer el acceso a los pacientes a innovaciones terapéuticas.
8. Garantizar la equidad en la selección de medicamentos con una mayor efectividad esperada.
9. Acotar la incertidumbre de decisiones sobre la financiación.
10. Repartir más equitativamente el valor creado y el riesgo entre la industria y la sociedad
11. Favorecer el acceso a los pacientes en un marco de sostenibilidad del sistema sanitario.
12. El paciente pueda recibir medicamentos innovadores sin que el coste sea un impedimento.
13. Favorecer el acceso al fármaco de alto coste en determinadas situaciones clínicas críticas o en condiciones de incertidumbre sobre el coste-efectividad de un determinado tratamiento. Favorecer el acceso a los medicamentos en base a resultados.
14. Poder hacer una introducción dinámica de los fármacos.
15. Contar con un objetivo compartido entre industria y administración: los resultados en salud.

En relación a la innovación

16. Se sugiere iniciar el riesgo compartido desde el momento en que se crea el proyecto de investigación con el medicamento.
17. En el modelo basado en resultados, el financiador puede participar en la priorización en investigación.
18. Poder dar lugar a nuevos mecanismos para reconocer y favorecer la innovación.
19. Poder ser un incentivo para poner el foco en la investigación de medicamentos en patologías minoritarias.

En relación a los aspectos económicos

20. Acotar la incertidumbre de las decisiones de financiación.
21. Garantizar la financiación de los fármacos.
22. Corresponsabilizar al fabricante del buen uso del fármaco.
23. Fomentar las inversiones en I+D socialmente eficientes al pagar por resultados en salud.
24. Favorecer la previsibilidad presupuestaria.

Tabla 2. ¿DESDE SU PERSPECTIVA PROFESIONAL, CUÁL SERÍA LA PRINCIPAL BARRERA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE RIESGO COMPARTIDO?

En relación al modelo

1. Resistencia al cambio por parte de los diferentes agentes del sistema.
2. Dificultad para comunicar el modelo de riesgo compartido a todos los agentes del sistema. Preparación del monopsonio.
3. No dejar el riesgo en la parte débil. ¿Nos preguntamos, cuál es la parte débil?
4. El riesgo compartido representa un abismo. Se quiere dar un salto al vacío con estos tipos de modelos cuando hay otras opciones más sencillas disponibles.
5. Crear inequidad entre CC.AA.
6. Dificultad para poder llegar a acuerdos. No parece sea sencillo que la administración rebaje las expectativas.
7. ¿Como generar confianza?
8. Riesgo político de la puesta en marcha de medidas de este tipo.

En relación a la Innovación

9. ¿Cuáles serían los incentivos de la industria innovadora si el precio va a la baja?

En relación a la Metodología

10. Tener en cuenta todos los factores exógenos que pueden afectar los resultados.
11. Determinar dónde se fija el umbral y cómo se fija el tiempo de seguimiento para medir los resultados.
12. Gran heterogeneidad por el tipo de fármacos, las diferentes perspectivas etc. Gran complejidad que se deriva de este tipo de programas.
13. La gestión del manejo de datos confidenciales de los pacientes.
14. La gran dificultad operativa en cómo establecer mecanismos jurídicos de regulación de acuerdos de este tipo.
15. La medida de la eficacia de los resultados.
16. La definición de una metodología de implantación
17. Los elevados costes de implantación, evaluación y seguimiento.

- Identificar medidas de resultados que sean cuantificables a corto plazo.
- Explorar los modelos de riesgo compartido que se están llevando a cabo en otros países y aprender a partir de esas experiencias.
- Impulsar programas para mejorar la efectividad farmacológica evitar la aplicación de otras medidas no tan selectivas, dado que el riesgo está en el gasto que no genera rendimiento social.
- Considerar que los programas de riesgo compartido fueran dinámicos y no estáticos, dado que las circunstancias pueden variar en el tiempo. En todo caso, dejar claras las “reglas del juego” desde un principio.

- Analizar profundamente las potenciales implicaciones y limitaciones legales de este tipo de programas así como las consecuencias de la introducción de una herramienta de este tipo en nuestro entorno.
- Asegurar la objetividad y la transparencia en la medida de resultados.
- Considerar los incentivos a la revelación de información clínica de los pacientes por parte de los profesionales sanitarios
- Incluir en este debate al paciente en un entorno con voluntad de corresponsabilizar a todos los agentes del sistema.

DISCUSIÓN

En la literatura, existen múltiples y diversos ejemplos de contratos de riesgo compartido tanto relacionados con objetivos de volumen como basados en resultados en salud^{6, 14-19}.

Ninguno de ellos ha estado exento de dificultades en sus inicios o incluso de críticas como el caso de la esclerosis múltiple en Reino Unido²⁰ pero, cada vez más, las ventajas²¹ parecen superar los inconvenientes y ya se cuenta con un número importante de casos en marcha.

Los resultados de nuestro trabajo son coherentes con otros estudios publicados^{2, 8-10}. Algunos consideran que los programas de riesgo compartido pueden mejorar el acceso a nuevos fármacos siempre y cuando sean sencillos y transparentes en su puesta en marcha^{2, 9-10}; otros, que además se evita exponerse al crecimiento descontrolado de los costes² o que contribuirían a alinear los objetivos entre los agentes del sistema⁸, aunque teniendo en cuenta la metodología empleada, debemos ser cautos en la interpretación de los resultados.

Según la OCDE, los acuerdos de precio-volumen y los programas de riesgo compartido representan una alternativa interesante en las políticas de precios. Los financiadores, preocupados por el elevado gasto sanitario y la incertidumbre de los resultados asociados al mismo y la industria investigadora con el objetivo fijado en el retorno de la inversión, podrían contar con un objetivo común en el que ambas partes se beneficiarían²².

En el caso inglés, el Office of Fair Trading consideró que los acuerdos de riesgo compartido podrían atenuar las limitaciones y las incertidumbres por la falta de evidencia en la fijación de precio de algunos medicamentos. El riesgo financiero se podría repartir entre el National Health Service y la industria farmacéutica²³.

En España, las políticas de gestión de la demanda corresponden fundamentalmente a las CC.AA. Mientras que al Estado le corresponde la competencia en exclusiva de regular la oferta para todo el Sistema Nacional de Salud, a los servicios de salud de las CC.AA. les corresponde la implantación e impulso de todas las políticas relacionadas con la demanda de medicamentos y su uso racional²⁴.

Los servicios de salud de las CC.AA. como pagadores de la prestación farmacéutica y garantes, en su territorio, de una atención farmacéutica segura, de calidad, efectiva y eficiente han desarrollado políticas y estrategias para compaginar los objetivos de una prestación de alta calidad y la sostenibilidad del sistema sanitario.

Estamos en las primeras fases y se requiere un análisis en más profundidad al realizado hasta la fecha. En la búsqueda hacia nuevas soluciones a los retos futuros, en el Catsby se ha constituido el

núcleo embrionario para la discusión y análisis de los programas de riesgo compartido como una alternativa en una situación financiera que reclama se tomen decisiones o, si más no, se evalúen nuevas opciones que permitan afrontar la sostenibilidad del sistema sanitario.

CONCLUSIONES

El abordaje de los programas de riesgo compartido en nuestro país, requiere considerar de forma exhaustiva múltiples factores antes de su implementación. En cualquier caso, los resultados obtenidos del Catsby Bio_Workshop nos aportan una buena aproximación sobre el tema y un excelente punto de partida.

A título de ejemplo, en el momento de redacción del manuscrito hay fármacos autorizados e incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud con cargo a fondos públicos en patologías de baja prevalencia, con elevado coste (100.000-300.000 euros/paciente/año) y en los que en muchos casos se dispone de unos indicadores clínicos de resultados definidos y facilidad para realizar un registro y seguimiento de los pacientes.

¿Por qué no compartir objetivos de mejora de los resultados en salud, garantizando la equidad en el acceso al fármaco a los pacientes que realmente se puedan beneficiar?

¿Por qué no coadyuvar la innovación farmacológica en un entorno financieramente sostenible?

¿Por qué no hacerlo de forma transparente y conjunta entre administración e industria mejorando la rendición de cuentas a la ciudadanía a partir de la responsabilidad social corporativa de la industria y del dinero público invertido en sanidad del financiador?

Bajo las premisas anteriores, ¿cuál sería entonces el impedimento para alcanzar este tipo de acuerdos?

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Pere Ibern y Jaume Puig los comentarios realizados en una versión preliminar de este manuscrito.

Los autores declaran haber recibido financiación de Amgen S.A. para la realización del Catsby_Bioworkshop que permitió el debate y el análisis sobre los programas de riesgo compartido.

ANEXO 1.

Participantes en los Catsalut Bio_Workshop sobre riesgo compartido. “Risc compartit : nous reptes i oportunitats per al sistema sanitari” y “Risc compartit: de la teoria a la pràctica”.

Roser Artal, Parc Científic de Barcelona; Joan Bigorra, Hospital Clínic de Barcelona; Sergi Blancafort, Fundació Josep Laporte; Arantxa Catalán, Institut Català de la Salut; Anna Clopés, Institut Català d'Oncologia; Rubén Diaz, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona; Josep Alfons Espinàs, Departament de Salut; Cristina Espinosa, Servei Català de la Salut; Blanca Farrús, Hospital Clínic de Barcelona;

Jonathan Galduf, Amgen; Pere Gascón, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; Antoni Gilabert, Servei Català de la Salut; Immaculada Guasch, Fundació Althalia; Pere Ibern, Universitat Pompeu Fabra; David Magem, Servei Català de la Salut; Jordi Martí, Amgen; Josep Monterde, Hospital Universitari Vall d'Hebrón; Alba Prat, Servei Català de la Salut; Joan Rovira, Universitat de Barcelona; Carme Sabater, Coordinadora d'Usuaris de Catalunya; Josep Lluís Segú, Consorci Hospitalari de Catalunya; Concha Serrano, Amgen; Oriol de Solà-Morales, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica; Corinne Zara, Servei Català de la Salut; Ramon Ferrer, AMYC.

BIBLIOGRAFÍA

- Moldrup. No cure, no pay. *BMJ* 2005;330:1262-64
- Puig J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Ges. Clin y Sanit.* 2005; 7: 88-94.
- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new anti-cancer drugs. *BMJ* 2002; 325:269-71.
- Abasolo N, Gonzalez-Varcargel B, Puig J. Fármacos biotecnológicos, salud y sostenibilidad. *Genoma España* 2007.
- Dimasi J, Grabowski H. The cost of Biopharmaceuticals R&D: Is Biotech Different?. *Manage.Decis.Econ.* 2007; 28:469-79.
- Lu CY, Williams K, Day R, March L, Sansom L, Bertouch J. Access to high cost drugs in Australia. *BMJ* 2004; 329:415-6.
- Espin J, Rovira J. Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement Systems in Europe. *EASP Final Report*, June 2007.
- Macho I. Incentivos en los servicios sanitarios. Capítulo del libro: Ibern P (ed) , Incentivos y contratos en los servicios de salud. Barcelona 1999; Springer-Verlag.
- Wind K. Risk sharing schemes, improving patient access to new drugs. *Hospital Pharmacist.* 2008; 15:114.
- Lilico A. Risk sharing pricing models in the distribution of pharmaceuticals. *Europe Economics Staff Working Paper* 2003.1.
- Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments farmacològics d'alta complexitat (PASFTAC) del Catsalut. Resolució 10 Novembre 2008.
- Jones J and Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995 Aug 5;(7001):376-80
- Gervás JJ y Fernández Pérez MM. La técnica Delphi. *Clinica Rural* 1989;312:38-42
- PHARMAC. Briefing to the incoming Minister 2005. Disponible en: <http://www.pharmac.govt.nz>
- Begg E, Sidweel A, Gradiner S, Nichols G, Scott R. The sorry saga of the statins in New Zealand - pharmacopolitics versus patient care. *NZ Med J* 2003; 12:421-7.
- Little R. NHS to refund treatment for 10000 patients with MS. *BMJ* 2002; 324:316
- Chapman S, Reeve E, Price D, Rajaratnam G, Neary R. Outcomes guarantee for lipid-lowering drugs: results from a novel approach to risk sharing in primary care. *British Journal of Cardiology* 2004; 11:205-10.
- Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, Neary R. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ* 2003; 326:707-9.
- Jack A. No cure, no cost. *BMJ* 2007;335:122-123
- Sudlow C, Counsell C. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326: 388-392
- Cook J, Vernon J, Manning R. Pharmaceutical Risk-Sharing Agreements. *Pharmacoeconomics* 2008; 26 (7): 551-6
- OECD. *Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market.* Paris, 2008
- House of Commons Health Committee National institute for Health and Clinical excellence First Report of Session 2007-8. Volume I Report, together with formal minutes ordered by the House of Commons to be printed 17 December 2007.
- Ley 16/2003, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. (BOE núm. 128 de 29 de mayo).
- Hammond J. Learning by the Case Method. *Harvard Business School. Rev.* April 16, 2002.
- British Oncology Pharmacy Association (BOPA). Positioning statement on " Risk Sharing Schemes in Oncology". 2008. Disponible en : <http://www.bopawebsite.org>.

ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA INFANTIL EN CUBA

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE TREATMENT PROTOCOL FOR INFANTILE ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA IN CUBA

Milanés Roldán, M.T.¹; Collazo Herrera, M.¹; González Otero, A.²; Lam Díaz R.M.²; Hernández Mullings, A.¹; Fernández Gutiérrez, L.¹; Orta, S.T.¹

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (Cecmed), Minsap. ²Instituto de Hematología e Inmunología, Minsap



Resumen

La Leucemia Linfóide Aguda (LLA) es la enfermedad maligna de la infancia más frecuente en el mundo y también en Cuba. En las últimas décadas se ha logrado elevar considerablemente la supervivencia en estos pacientes, debido entre otros factores al empleo de tratamientos más intensos y por tanto más costosos.

Se realizó un análisis costo-efectividad de dos alternativas de tratamiento para la LLA infantil: Protocolo Intercontinental BFM-2002 y Protocolo GLATHEM, con el objetivo de identificar la alternativa más eficiente, tanto en términos de costo como de los beneficios sobre la salud. Se analizaron de forma retrospectiva las bases de datos de los pacientes incluidos en cada protocolo durante los períodos 1987-2001 y 2002-2007 en todo el país, y se calculó la Supervivencia Libre de Eventos (SLE) a los 60 meses, expresada en años de vida ganados (AVG) para medir la efectividad de la quimioterapia. Como resultado se obtuvo que el protocolo BFM-2002 fue más efectivo que el protocolo GLATHEM en cuanto a SLE expresada en AVG. En el análisis costo-efectividad medio, la mejor alternativa resultó ser el protocolo GLATHEM. Sin embargo en el análisis costo-efectividad incremental, el beneficio extra en salud del protocolo IC- BFM-2002 compensó el mayor nivel de costo incurrido para obtener una eficiencia de \$ USD 5181.4 /AVG adicional. En conclusión, aunque el protocolo IC-BFM-2002 fue el más costoso, su mayor nivel de efectividad terapéutica lo hacen ser integralmente la alternativa más eficiente, ya que se puede obtener un beneficio adicional en la supervivencia del paciente, a un costo razonable para la economía nacional, sobre todo por estar dirigido a la población infantil que padece esta enfermedad en el país.

Palabras clave: supervivencia, leucemia, farmacoeconomía, costo-efectividad, años de vida ganados.

Abstract

The Leukaemia Lymphoid Acute (LLA) is a malignant disease in the most frequent infants in the world and in our country also. In the last decades it has been achieved to raise considerably the survival in these patients due to intense, complex and expensive treatments. It was carried out a cost-effectiveness study of two alternatives of treatments for LLA in infants. Intercontinental BFM-2002 Protocol and GLATHEM Protocol, with the only objective to identify the most efficient alternative in terms of cost-benefit for health.

It was analyzed retrospectively the data base of the patients included in the every protocol during the period 1987-2001 and 2002-2007 in the whole country and was calculate the event-free survival (EFS) to 60 months, expressed in life-years gained (LYG) to measure the effectiveness of Chemotherapy. As a result the IC BFM-2002 Protocol was more effective than GLATHEM Protocol, about EFS expressed in LYG. In relation with the cost-effectiveness the best alternative was the GLATHEM Protocol, in comparison with IC BFM-2002 Protocol. Nevertheless in the cost-effectiveness increased, the extra benefit in health of IC BFM-2002 Protocol compensated the higher level of cost incurred to obtain an efficiency of \$ USD 5181.4 /LYG additional. As a conclusion although the IC BFM-2002 Protocol was the most expensive, its higher therapeutic effectiveness made it the most efficient alternative because we can obtain an additional benefit in the survival of the patient, to a reasonable cost for national economy because it is directed to children..

Key words: Survival, leukaemia, cost- effectiveness, life-years gained, pharmacoeconomic.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas transformadas¹. La leucemia linfóide aguda (LLA) representa 80 % de los casos de leucemia infantil por lo que constituye la enfermedad maligna más frecuente en este grupo de edad, con una incidencia anual en nuestro país de 3,2 casos por 100 000 habitantes¹.

Desde la introducción de los esquemas de tratamiento del grupo alemán Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) en 1982, el Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (Glatem) incorporó estas concepciones terapéuticas y obtuvo una mejoría significativa en la Sobrevida Libre de Eventos (SLE) y la Sobrevida Global (SG) de la LLA infantil, con respecto a los protocolos anteriores, con un rol muy importante en la curación de estos pacientes^{3,4}. Estos protocolos han sido adoptados por muchos países incluidos a Cuba, formando parte de un grupo de estudio International BFM Study Group (I-BFM-SG). El centro coordinador y rector de este estudio en el país, fue el Instituto de Hematología e Inmunología, que pertenece al Ministerio de Salud Pública (Minsap).

Cuba debe aportar al grupo total una cifra de alrededor de 30 a 40 enfermos, a los más de 1 000 que podrán incluirse anualmente, provenientes de más de 12 naciones de 3 continentes. De esta forma, en la actualidad el estándar de tratamiento de la LLA es la aplicación del Protocolo IC-BFM-2002. Los resultados del tratamiento de esta entidad en países desarrollados permiten obtener más del 70% de efectividad en las curaciones.

Los costos de los tratamientos quimioterapéuticos de los esquemas actuales para combatir las enfermedades neoplásicas son muy elevados, cuestión que constituye un serio problema para los países en desarrollo. Uno de los factores que inciden en los costos es que se ven obligados a adquirir muchos de estos medicamentos en las Empresas Multinacionales (EMN) de los países desarrollados^{5,6}. Nuestro país no está exento de esta situación, ya que en las últimas décadas ha logrado elevar considerablemente la sobrevida de la población infantil con diagnóstico de LLA, pero a expensas de esquemas más intensos, prolongados, complejos y por tanto, mucho más costosos como es el IC-BFM-2002.

El presente estudio tiene como objetivo identificar la alternativa terapéutica más eficiente, expresada en términos de costo y de beneficio clínico para el paciente, mediante un análisis costo-efectividad de dos alternativas de tratamiento para la LLA infantil, lo que implicaría un fortalecimiento de la infraestructura farmacoterapéutica para el

desarrollo del Programa Nacional de Cáncer en el Sistema Nacional de Salud cubano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, de tipo longitudinal, donde se comparan dos opciones de tratamiento para la LLA infantil. Los datos primarios se obtuvieron de dos bases de datos integradas por pacientes de todo el país, que recibieron los protocolos de tratamiento: Glatem o IC-BFM-2002 durante los periodos de tiempo en los años 1987-2001 y 2002-2007, respectivamente.

La muestra total estuvo compuesta por 797 pacientes, de ellos 435 casos (54,58%) eran del sexo masculino y 362 casos (45,42%) del sexo femenino. Del total de casos, 149 pacientes recibieron el protocolo IC-BFM-2002 y 648 pacientes el protocolo Glatem, conformándose dos grupos de estudio para el desarrollo de esta investigación.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico igual o menor a 18 años.
- Diagnóstico de LLA de acuerdo a los criterios definidos en el protocolo.
- Haber recibido uno de los dos protocolos de tratamiento quimioterapéuticos seleccionados, en el periodo de tiempo comprendido para el estudio.

Una vez establecido el diagnóstico de LLA, los pacientes fueron clasificados según el pronóstico en tres grupos: riesgo alto (RA), riesgo intermedio (RI) y riesgo estándar (RE), dependiendo del factor de riesgo inicial (número de leucocitos, edad, tamaño del hígado y el bazo), y de la evolución en los primeros 8 días y cuatro semanas de tratamiento. En ambos protocolos IC-BFM-2002 y el Glatem, el tratamiento se dividió en varias etapas. En las tablas 1 y 2 se pueden apreciar las drogas que forman parte de cada una de ellas.

Según el grupo de riesgo al cual pertenecía cada paciente, fue el esquema de quimioterapia asignado dentro del protocolo.

Para evaluar el éxito del tratamiento, se estimó la efectividad terapéutica, definida como el grado en el que una intervención sanitaria produce un resultado o efecto beneficioso en términos de salud, en condiciones habituales de la práctica clínica en el país^{7,8}. La variable principal de respuesta para medir la efectividad fue la SLE a los 60 meses (5 años) de haber iniciado el tratamiento en los 2 grupos de estudio, y se expresó en años de vida ganados (AVG) para facilitar la realización del análisis de costo-efectividad entre ambas alternativas de quimioterapia. No se pudo realizar una estimación y análisis de utilidades, ya que no se contaba en las bases de datos con información relacionada con la medición del estado de salud de los pacientes, para poder realizar una valoración de la calidad de vida,

Correspondencia:

Dra. María Teresa Milanés Roldán.
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (Cecmed).
Calle 200 Núm. 1706 e/ 17 y 19,
Playa, Ciudad de La Habana, C.P
11600, Cuba.
e-mail: mteresa@cecmed.sld.cu.

Tabla 1. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO IC-BFM 2002

Etapas	Medicamentos	
	Fase I	Fase II
Protocolo I	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, L-Asparaginasa, Metrotexato iv, TIT *	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Mercaptopurina, Citarabina, TIT*
Protocolo M	6-Mercaptopurina, Metrotexato iv, Leucovorin bb 15 mg, TIT *	
Protocolo II	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa TIT *	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Tioguanina, Citarabina, TIT *
Protocolo III	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Tioguanina, Citarabina, TIT *
Bloque RA I	Dexametasona, Vincristina, Metrotexato, Citarabina, Leucovorin, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida, MESNA, G-CSF, TIT *	
Bloque RA II	Dexametasona, Vindesina, Metrotexato iv, Leucovorin, Ifosfamida, MESNA, Daunorubicina, L-Asparaginasa, G-CSF, TIT *	
Bloque RA III	Dexametasona, L-Asparaginasa, Citarabina, Etopóxido, G-CSF, TIT*	

*TIT: triple intratecal (Metrotexato, Citosina, Prednisona)

Fuente: Instituto de Hematología e Inmunología, Minsap.

Tabla 2. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO GLATHEM

Etapas	Medicamentos	
	Fase I	Fase II
Protocolo I	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, L-Asparaginasa, Metrotexato iv, TIT *	Ciclofosfamida, MESNA, 6-Mercaptopurina, Citarabina, TIT*
Protocolo M	6-Mercaptopurina, Metrotexato iv, Leucovorin	
Protocolo II	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida, MESNA, 6-Tioguanina, Citocina, TIT*	
Protocolo III	Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, L-Asparaginasa, 6-Tioguanina, Citarabina, TIT*	
Bloque RA I	Dexametasona, Vincristina, Metrotexato, Citarabina, Leucovorin, L-Asparaginasa, 6-Mercaptopurina, TIT*	
Bloque RA II	Dexametasona, Vindesina, Metrotexato iv, Leucovorin, Ifosfamida, Daunorubicina, L-Asparaginasa, TIT*	
Bloque RA III	Dexametasona, L-Asparaginasa, Citarabina, Etopóxido, TIT*	

*TIT: Triple intratecal (Metrotexato, Citarabina, Prednisona)

Fuente: Instituto de Hematología e Inmunología, Minsap.

y poder calcular los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) de los casos tratados.

La estimación de la tasa de SLE fue realizada por el método de Kaplan-Meier⁹, usando el *software* estadístico SPSS versión 11.5. Para el análisis comparativo de las curvas de supervivencia se empleó el test de Log Rank, ya que no existió entrecruzamiento de las mismas. La SLE se calculó desde el primer día de tratamiento hasta la recaída o muerte del paciente. El evento en el análisis de este tipo de supervivencia, se define como el fallo de la remisión completa por recaída o muerte del caso tratado¹⁰.

Otro elemento a tener en cuenta para evaluar la alternativa más eficiente fue el cálculo del importe

en el costo por cada protocolo de tratamiento. Para ello, se estimaron los costos directos más relevantes de cada protocolo, considerándose el costo unitario de adquisición de la quimioterapia empleada (en dólares estadounidenses) por el tiempo de duración del tratamiento¹¹. El cálculo del costo unitario de cada droga incluida en cada etapa de los protocolos de estudio se realizó en base a una edad promedio de 10 años, tener 27 kg de peso, y 1 metro cuadrado de superficie corporal. No se tuvieron en cuenta los costos relacionados con la hospitalización, tratamiento de soporte y efectos adversos. Una vez calculado el costo unitario de cada droga, se procedió a calcular el importe del costo por esquema de qui-

mioterapia utilizado dentro de cada protocolo, según el grupo de riesgo al que pertenecía cada paciente (ver tablas 3 y 4).

La técnica de evaluación económica utilizada fue el Análisis Costo-Efectividad (ACE) dado por la relación existente entre los costos más relevantes y la efectividad terapéutica alcanzada^{12,13}. Para un estudio costo-efectividad, la relación entre las dos alternativas de tratamiento puede establecerse mediante dos tipos de análisis: el Análisis Costo-Efectividad Medio (ACEM) y el Análisis Costo-Efectividad Incremental (ACEI)¹⁴.

El ACEM relaciona el cociente costo-efectividad de una alternativa con el cociente costo-efectividad de la otra alternativa, estableciendo una comparación por separado entre el costo por unidad de efectividad de las dos alternativas. En este tipo de análisis, no se relaciona para simultanear las dos opciones del tratamiento^{12,14}.

El ACEI se obtiene dividiendo el incremento de

los costos de las alternativas de tratamientos entre los efectos en términos de la salud de las mismas opciones de tratamientos. Los resultados deben ser calculados utilizando el análisis incremental, y ser expresados como costo de una alternativa de tratamiento por unidad de eficacia adicional respecto a la otra alternativa. En este tipo de análisis, si se relaciona para simultanear las dos opciones del tratamiento^{12,14}.

Una vez obtenidos los valores de efectividad a partir del estudio clínico realizado y sus respectivos costos, se analizó la eficiencia media de cada alternativa de tratamiento. Para ello se tuvo en cuenta la expresión: $ACEM = C_n / E_n$, donde ACEM es la relación costo-efectividad medio, C_n es el costo de la alternativa de tratamiento y E_n es su respectiva efectividad, y los esquemas terapéuticos se compararon a través del Análisis Costo-Efectividad Incremental (ACEI) que se expresa por: $ACEI = C_2 - C_1 / E_2 - E_1$, donde C_2 y C_1 , y E_2 y E_1 corresponden a la diferen-

Tabla 3. ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA POR GRUPO DE RIESGO. PROTOCOLO IC-BFM 2002

Grupo de riesgo	Esquema	Costo (\$)
Riesgo alto (RA)	Protocolo I (Fase I y II)	449,90
	2 Protocolos II	725,64
	Bloques RA (I, II, III) x 3	6.113,160
	Mantenimiento final (62 sem)	75,64
	Tratamiento de sostén	21,92
Subtotal		7.386,23
Riesgo estándar (RE)	Protocolo I (Fase 1 y II)	449,90
	Protocolo M	167,08
	1 Protocolo II	362,82
	Mantenimiento final (62 sem)	75,64
	Tratamiento de sostén	21,92
Subtotal		1.077,76
Riesgo intermedio (RI)	Protocolo I (Fase 1 y II)	449,90
	Protocolo M	167,48
	3 Protocolos III	847,80
	2 Mantenimientos intermedios	24,40
	Mantenimiento final (57 sem)	69,54
	Tratamiento de sostén	21,92
Subtotal		1.581,04
Coste total/paciente		10.045,06

Instituto de Hematología e Inmunología, MINSAP
Empresa Importadora MEDICUBA, MINSAP.

Tabla 4. ESQUEMA QUIMIOTERAPIA POR GRUPO DE RIESGO. PROTOCOLO GLATHEM

Grupo de riesgo	Esquema	Costo (\$)
Riesgo alto (RA)	Protocolo I (Fase 1)	411,27
	Bloques RA (I, II, III) x 3	2.232,96
	Mantenimiento final (62 sem)	73,2
Subtotal		2.717,43
Riesgo estándar (RE)	Protocolo I (Fase 1 y II)	452,23
	Protocolo M	167,48
	Protocolo III	282,39
	Mantenimiento final (72 sem)	87,84
Subtotal		989,54
Riesgo intermedio (RI)	Protocolo I (Fase 1 y II)	452,23
	Protocolo M	167,48
	Protocolo II	353,21
	Mantenimiento final (68 sem)	82,96
Subtotal		1.674,79
Coste total/paciente		5.381,76

Instituto de Hematología e Inmunología, MINSAP
Empresa Importadora MEDICUBA, MINSAP.

Figura 1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN NIÑOS CON LLA

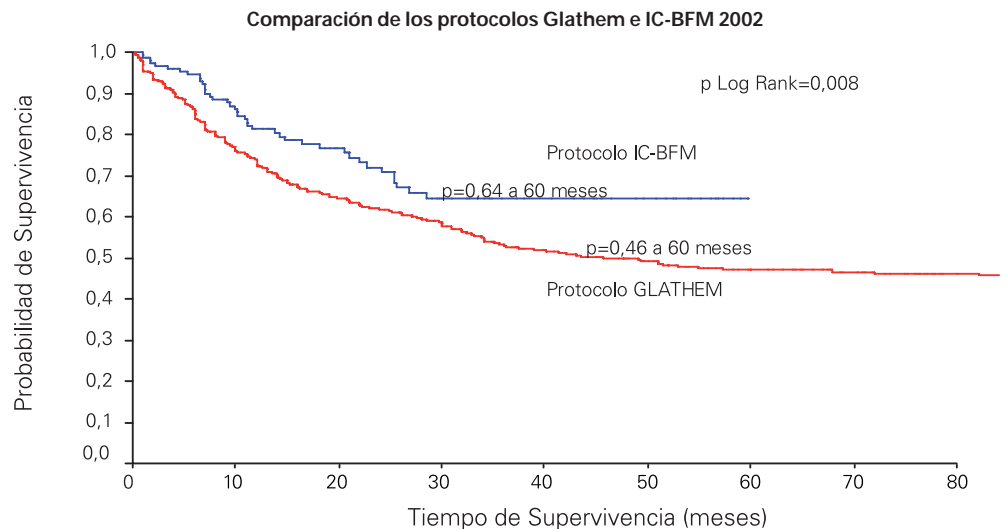


Figura 2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN NIÑOS CON LLA

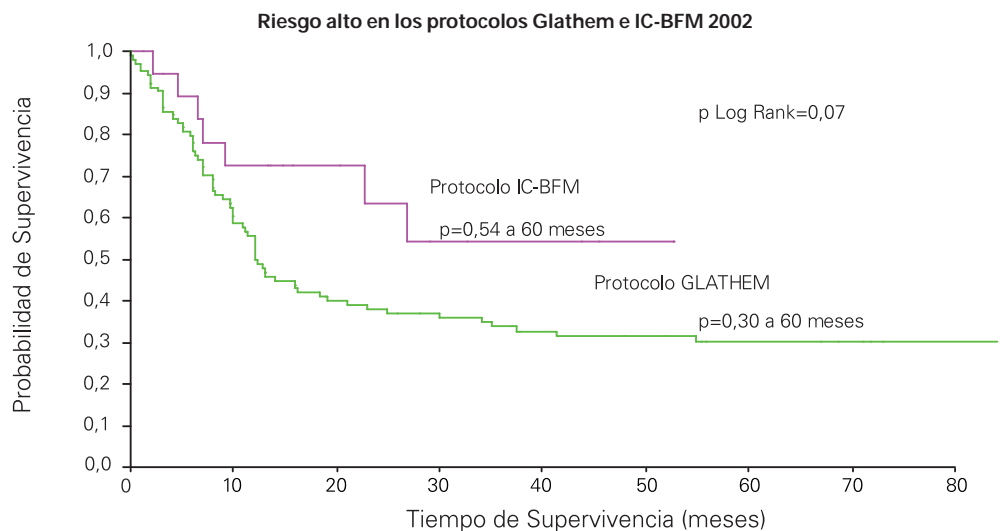


Tabla 5. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO Y GRUPOS DE RIESGO

Protocolo	Grupos de Riesgo			Total Casos
	RA Casos	RI Casos	RE Casos	
IC BFM -2002	20	90	39	149
Glatthem	104	342	202	648
Total de casos por grupos de riesgo	124	429	240	797

Fuente: Instituto de Hematología e Inmunología, MINSAP

cia entre los respectivos costos y efectividades de ambas terapias¹⁴⁻¹⁶.

Para comprobar la robustez de los resultados alcanzados, se realizó un análisis de sensibilidad que consistió en cambios en los valores de determinados parámetros, para calcular los resultados bajo diversas hipótesis, con respecto a las variables claves en el estudio: costo y efectividad de las alternativas quimioterapéuticas empleadas^{17,18}.

RESULTADOS

La probabilidad de SLE a los 60 meses (5 años) de haber iniciado el tratamiento fue mayor en el grupo de pacientes que recibió el protocolo IC-BFM 2002 (64% de supervivencia), que en el que recibió el protocolo Glatthem (46% de supervivencia). La diferencia encontrada al comparar ambas curvas de supervivencia fue estadísticamente significativa $p = 0,008$, como se refleja en la figura 1.

Del total de casos incluidos en el estudio, 124 pacientes (15,5%) fueron clasificados de RA, 429 pacientes (53,8%) de RI y 240 pacientes (30,1%) de RE, como se refleja en la tabla 5.

Como muestra la figura número 2 el grupo de RA tratado con el Protocolo IC BFM-2002 tuvo una probabilidad de SLE a los 5 años mayor ($p = 0,54$) que el grupo de RA tratado con el protocolo Glathem ($p = 0,30$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas curvas ($p > 0,005$) (ver figura 2).

La SLE alcanzada con el protocolo IC-BFM-2002 fue de un total de 477 AVG, producto de la multiplicación de los pacientes de este grupo (149 casos) por la tasa de supervivencia alcanzada (64%), por los cinco años de vida de los casos tratados en el seguimiento de la enfermedad, y con el protocolo Glathem fue de un total de 1.490 AVG, producto de la multiplicación de los pacientes de este grupo (648 casos) por la tasa de supervivencia alcanzada (46%), por los cinco años de vida de los casos tratados. Como promedio por paciente, con el protocolo IC-BFM-2002 se obtuvo una probabilidad de supervivencia total de 3,2 AVG/paciente, producto de dividir los 477 AVG por la cantidad de casos tratados (149 casos) y con el protocolo Glathem se obtuvo una supervivencia media de 2,3 AVG/paciente, producto de la división de los 1.490 AVG por la cantidad de casos tratados (648 casos). La diferencia total obtenida fue de 0,9 AVG/paciente a favor de la primera alternativa de quimioterapia, expresado en la tabla 6.

Cuando se analizó el costo del esquema de quimioterapia por grupo de riesgo, el protocolo IC-BFM-2002 tuvo un importe de 10.045,1 dólares/caso tratado y el Glathem tuvo un importe de 5.381,8 dólares/caso tratado (en ambos casos sólo por concepto de medicamentos), para una diferencia de 4.663,3 dólares/caso tratado a favor del segundo esquema de tratamiento, como se aprecia en la tabla 7.

Desde el punto de la relación costo efectividad, el protocolo IC-BFM-2002 presentó una eficiencia promedio de 3.139,1 dólares/AVG y el Glathem tuvo una eficiencia media de 2.339,9 dólares AVG. Por lo tanto, resultó necesario evaluar ambos esquemas de tratamiento en términos incrementales, para saber si el beneficio extra ganado en salud con el esquema IC-BFM-2002, compensó el costo adicional incurrido, como se muestra en la tabla 8.

En este sentido, la diferencia de costo de los esquemas de quimioterapia (4.663,3 dólares/caso tratado), se dividió entre la diferencia de efectividad alcanzada de las dos alternativas de tratamiento (0,9 AVG), lo que arrojó un resultado de 5.181,4 dólares/AVG adicionales alcanzado por el protocolo IC-BFM-2002.

El análisis de sensibilidad se realizó para las varia-

bles: efectividad y costos directos más relevantes (tratamiento farmacológico). Se estimó las variaciones en los valores alcanzados que tuvieron estos parámetros, para conocer si se produjo un cambio importante de estas variables en el resultado final de la eficiencia media para la evaluación económica realizada, como se expresa en las tablas 9 y 10.

Como se puede apreciar en la tabla 9, al realizar variaciones crecientes de los valores en los costos directos en un rango mayor de hasta el 15% que el valor alcanzado en el estudio, las magnitudes de esta variable se mantendrán favorables como un costo adicional razonable para el protocolo IC-BFM-2002 con respecto al protocolo Glathem, aspecto por el cual la hará ser la alternativa más eficiente en términos incrementales.

En la tabla 10 se puede observar, que al realizar variaciones decrecientes de los valores en la efectividad en un rango menor de hasta el 8% que el valor alcanzado en el estudio, las magnitudes de esta variable se mantendrán favorables como un beneficio extra en términos de salud para el protocolo IC-BFM-2002 con respecto al protocolo Glathem, aspecto por el cual será la opción terapéutica más eficiente en términos incrementales.

DISCUSIÓN

El hecho de que el protocolo más efectivo en términos de AVG resultara ser el IC-BFM-2002 pudiera estar relacionado con la presencia en este tipo de esquema, de dosis más altas de algunas de las drogas que se utilizaban anteriormente como el metotrexato o la citarabina y a la adición de fármacos que no se utilizaban en el protocolo Glathem, como es el caso del factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF). Este último fármaco acorta la fase de aplasia medular en los pacientes, reduciendo así la probabilidad de aparición de sepsis graves y en muchos casos fatal en estos pacientes¹⁹. Aunque la diferencia encontrada entre las curvas de supervivencia libre de eventos de los grupos de alto riesgo de ambos protocolos (figura 2) no fue significativa, los resultados coinciden con lo reportado en la literatura, donde se plantea que después de la introducción del protocolo BFM mejoró considerablemente la supervivencia de los pacientes con LLA infantil de riesgo alto^{20,21}.

Esta investigación evidenció que la farmacoeconomía aplicada al tratamiento de la quimioterapia para la LLA infantil posibilita que la prescripción de diferentes alternativas de tratamiento se realice en el contexto del uso racional de los medicamentos, lo cual implica el empleo eficiente de los recursos sanitarios^{22,23}. El costo en los tratamientos de quimioterapia y su valoración en términos de eficiencia, permite conocer las combinaciones más efectivas y mejor toleradas para la salud del paciente, y de ese modo

Tabla 6. COMPARACIÓN DE LAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Indicador	IC-BFM-2002	Glatem	Diferencia
Efectividad (porcentaje de supervivencia libre eventos)	64	46	18
Tiempo de Seguimiento en los pacientes (años)	5	5	-
Promedio Años de Vida Ganados/paciente	3,2	2,3	0,9
Costo Total del Tratamiento (\$/paciente)	10.045,1	5.381,8	4.663,3

Tabla 7. COSTO DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO SEGÚN PROTOCOLO Y GRUPOS DE RIESGO

Grupo de riesgo	Protocolo de tratamiento	
	IC-BFM-2002	GLATHEM
RE (\$/caso tratado)	1.077,76	989,54
RI (\$/caso tratado)	1.581,04	1.674,79
RA (\$/caso tratado)	7.386,26	2.717,43
Costo total (\$/caso tratado)	10.045,1	5.381,8
Diferencia (\$/ caso tratado)		4.663,3

Tabla 8. EFECTIVIDAD Y ACEI DE LAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Alternativa de tratamiento	Efectividad (AVG/paciente)
IC-BFM-2002	3,2
Glatem	2,3
Diferencia	0,9
ACEI del IC-BFM-2002 versus Glatem	5.181,4 \$/AVG adicional alcanzado

orientar la toma de decisiones sin sustituirlas. En este sentido, el estudio arrojó que el resultado terapéutico alcanzado por el protocolo IC-BFM-2002 no es excesivamente costoso, ya que representó tan solo 2,2 veces la eficiencia promedio alcanzada por el protocolo Glatem. Esto también quedó evidenciado por el análisis de sensibilidad realizado, ya que el cambio de valores de los parámetros fundamentales (efectividad y costo) en el protocolo IC-BFM-2002, tan solo representó una proporción entre dos y tres veces mayor que la eficiencia promedio alcanzada por el esquema Glatem. Por lo tanto, el análisis de sensibilidad desarrollado no cambió los resultados en este estudio.

Además se podría enfocar el ACEI que presenta el protocolo IC-BFM como un costo adicional de 5.181,4 dólares/AVG por caso extra de beneficio terapéutico con respecto al protocolo Glatem, y que es un importe económico razonable dada su mayor efectividad terapéutica, que también se verá compensado por repercutir en un menor grado de gravedad del paciente, al poder asociarse con una mayor supervivencia expresada en SLE, definida como el nivel de fallo de remisión completa por recaída o muerte del caso tratado^{10,24}, y las implicaciones que este aspecto pudiera tener sobre el estado de salud de los pacientes con este tratamiento quimioterapéutico, sobre todo su repercusión en la mejoría de la calidad de vida de los niños enfermos de leucemia en nuestro país.

Es de señalar, que aunque este estudio es de interés tanto desde el punto de vista científico como aplicado, para comparar dos protocolos alternativos de tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) infantil utilizando un análisis de coste-efec-

tividad, tiene algunas limitaciones en su realización, y que son las siguientes.

En primer lugar, el diseño del estudio adolece de un posible problema de sesgo, ya que el grupo de pacientes a quienes se les administró el protocolo Glatem comprende el periodo 1987-2001, mientras que el grupo IC-BFM-2002 recibió el tratamiento durante el periodo 2002-2007 en Cuba. Este aspecto se podría tener en cuenta en el horizonte temporal del estudio, al poder realizarse un reajuste para la actualización de los valores obtenidos en las variables de efectividad terapéutica y de costos del tratamiento, aspecto que no fue contemplado en los objetivos iniciales de este estudio.

Otra limitación que tuvo el estudio es la realización de un análisis más completo de los distintos costos directos sanitarios, ya que por falta de información que tenían las bases de datos de los pacientes, sólo se consideró el costo del tratamiento quimioterapéutico. Es de señalar que este costo directo más relevante es la partida del gasto sanitario que tiene un mayor importe económico, a los efectos de evaluar uno u otro protocolo para la leucemia linfocítica infantil.

Se recomienda para otros estudios que se realicen sobre esta temática, la inclusión de otros costos directos relevantes, como son: la hospitalización, reacciones adversas, tratamientos de soporte, etc., que puedan dar una valoración más integral de los gastos incurridos en el seguimiento de la enfermedad, sobre todo su posible impacto en los resultados del análisis costo-efectividad realizado.

Los resultados alcanzados demuestran que los análisis farmacoeconómicos aportan una información primordial para poder comparar diferentes opciones terapéuticas, en la medida en que los costos incurridos al utilizar un determinado esquema quimioterapéutico, repercuten en los efectos beneficiosos sobre la salud de los pacientes enfermos de cáncer^{25,26}.

Aunque tradicionalmente la eficacia sin relación con el costo era el criterio principal de selección de una alternativa de terapia oncológica, en la actualidad la relación entre costos y efectos se está abrien-

Tabla 9. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA LA VARIABLE CLAVE: COSTO DEL TRATAMIENTO

Parámetros a evaluar	Valor Estudio	Análisis de sensibilidad		
		+5%	+10%	+15%
Costo del tratamiento				
IC-BFM-2002 (\$/caso tratado)	10.045,1	10.547,4	11.049,6	11.551,9
Eficiencia Media del Tratamiento				
IC-BFM-2002 (\$/AVG paciente)	3.139,1	3.296,1	3.453,0	3.610,0
Glathem (\$/ AVG paciente)	2.339,0	2.339,0	2.339,0	2.339,0
Diferencia (\$/ AVG paciente)	799,2	956,2	1.113,1	1.270,1
ACEI IC-BFM-2002 vs. Glathem (\$/AVG adicional por paciente)	5.181,4	5.739,6	6.297,5	6.855,7
Proporción representativa de ACEI del Protocolo IC-BFM-2002 sobre el ACEM del Glathem	2,2	2,4	2,7	2,9

Tabla 10. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA LA VARIABLE CLAVE: EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA

Parámetros a evaluar	Valor Estudio	Análisis de sensibilidad		
		- 2 %	- 6 %	- 8 %
Efectividad terapéutica				
IC-BFM-2002 (AVG por paciente)	3,2	3,1	3,0	2,94
Eficiencia Media del Tratamiento				
IC-BFM-2002 (\$/AVG paciente)	3.139,1	3.240,4	3.348,4	3.416,7
Glathem (\$/ AVG paciente)	2.339,9	2.339,9	2.339,9	2.339,9
Diferencia (\$/ AVG paciente)	799,2	900,5	1.008,5	1.076,8
ACEI IC-BFM-2002 vs GLATHEM (\$/AVG adicional por paciente)	5.181,4	5.829,1	6.661,8	7.286,4
Proporción representativa de ACEI del Protocolo IC-BFM-2002 sobre el ACEM del Glathem	2,2	2,5	2,8	3,0

do paso como criterio de selección al garantizar una utilización de los recursos más racional y eficiente para el tratamiento antineoplásico^{27,28}.

La aplicación de la farmacoeconomía en la actividad hospitalaria en Cuba se fundamenta en la participación activa de todos los agentes sanitarios en estos estudios, debido a la creciente formación del personal de la salud en estas técnicas de evaluación económica; incorporando de forma sistemática el criterio farmacoeconómico en los formularios terapéuticos y los protocolos clínicos; lo cual constituye un valioso instrumento para la racionalización del consumo farmacéutico hospitalario en el país²⁹.

Estos estudios farmacoeconómicos propician la realización de un trabajo cohesionado en equipos multidisciplinarios de profesionales de la salud, que permitan introducir en la actividad hospitalaria, la aplicación de los criterios de eficiencia y racionalidad farmacoterapéuticos; fundamentalmente en lo referente a las drogas citostáticas en el ámbito nacional de los hospitales, ya que el uso racional de estos

medicamentos exige siempre una prescripción racional que puede mejorarse, si se consideran los criterios farmacoeconómicos en su elección^{18,30}.

Sobre la base de la situación que presentan los fármacos antineoplásicos, se hace imprescindible la evaluación económica de estas drogas en los esquemas de tratamientos quimioterapéuticos, con el fin de obtener un mayor grado de efectividad de los resultados a costos razonables, que permitan obtener un efecto económico-social considerable para el Sistema Nacional de Salud.

Realizar estudios de tipo costo-efectividad que sean válidos y confiables en los esquemas quimioterapéuticos para las enfermedades malignas, resultan imprescindibles como instrumento de análisis para obtener un alto grado de eficiencia en los resultados terapéuticos, y poder hacer un uso más racional de los recursos destinados al Sistema Nacional de Salud, en particular al desarrollo del Programa Nacional de Cáncer y a su infraestructura farmacoterapéutica en el país.

CONCLUSIONES

• Aunque el protocolo IC-BFM-2002 resultó ser el más costoso, su mayor nivel de efectividad terapéutica lo hacen ser integralmente la alternativa más eficiente en términos incrementales, ya que el beneficio adicional obtenido en cuanto a la mayor supervivencia del paciente, se logra a un costo razonable para la economía nacional, sobre todo por estar dirigida esta quimioterapia oncológica a una parte de la

población infantil de nuestro país.

• Los análisis de sensibilidad realizados a las variables claves del estudio (efectividad terapéutica y costos del tratamiento quimioterapéutico), arrojaron que no existen cambios significativos en los resultados alcanzados de esta investigación, ya que al cambiar determinados rangos de valores en los parámetros analizados, se consideran robustas las consecuencias arribadas en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leucemia. Clin Lab Med 2000; 20 (1): 17-28.
- MINSAP. Anuario Estadístico del Registro Nacional del Cáncer. Cuba. Año 2006. La Habana: Ministerio de Salud Pública, 2007.
- Dibar E, Makiya M, Lastiri F.J, Bustelo P, Svarch E, Quesada E, Aversa L, Kohan R, Kvicala R, Matus M, Pavlocsky S. Treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with BFM type protocols. The GATLA experience. SIOP XXVII th Meeting, Montevideo, 1995.
- Negro F, Rodríguez S, Schejtman A, Neihmuller A. Análisis de Costo-Minimización en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños. SLAOP 2004,1(3).
- OPS. Suministro y utilización de medicamentos antineoplásicos en América Latina y el Caribe Perfil de Proyecto. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1984.
- Collazo M. La aplicación práctica de la farmacoeconomía en la utilización de los medicamentos en Cuba. Rev Bras Cienc Farm 2004, 40 (4), 539-548.
- SOIKOS. Glosarios de términos y conceptos de uso frecuente en la evaluación económica de medicamentos y programas sanitarios. Barcelona: Química Farmacéutica Bayer, 1996.
- Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2a ed. Barcelona: Comunicación en Ciencias de la Salud. División de Biomedical Systems Group; 2001.
- Chim CS, Kwong YC, Chu CH, Chan LC, Chan KF, Wong TK. ALL-Trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukaemia. Hematological Oncology 1996, 14: 147-154.
- Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical method in cancer research. Volume 4. Descriptive Epidemiology. IARC Scientific Publications No. 128. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994.
- Haycox A, Bagust A. La farmacoeconomía y los ensayos clínicos. En: Waley T, Haycox A, Boland (eds). Farmacoeconomía. 1ra ed. Madrid: Elsevier España, 2005.
- Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. En: Sacristán J, Badía X, Rovira J.(eds). Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos. Madrid: Editores Médicos, 1995.
- Drummond M, O'Brien B, Stoddart L. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. 3 ra ed. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2005.
- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc) 2004; 122 (13): 505-10.
- Cárdenas JM, Collazo M, Gávez AM, González R, Cosme J, Miyar R. Alcance y aplicación de la economía de la salud. Serie Desarrollo No 24. La Habana: Organización Panamericana de la Salud, 2001.
- Badía, X. Rovira, J. Evaluación económica de medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria. Barcelona: Luzán 5, 1994.
- Gálvez A. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. Cuba 2003. Rev Cub Salud Pública 2004; 30 (1). Disponible en: <http://cielo.sld.cielo.php?script=sci.abstract&pid=s0864-34>
- Collazo M. Farmacoeconomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. Revista Bras Cienc Farm 2004, 40 (4): 445-453.
- Delorme J, Badin S, Corroller Le AG, Auvrignon AA, Auclere MF, Gandemer V, Bordigoni P et al. Economic evaluation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in very high-risk childhood acute lymphoblastic leucemia. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25 (6): 441-7.
- Sackmann Muriel, F; Fernández Brabieri, MA; Santarelli, MT; Sosa, P; Rossi, J; Sciucati, G; Felice, M; Zubizarreta, P. Improved outcome in children with higher-risk acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after "back-bone" BFM therapy with weekly rotational continuation therapy. Med Ped Ann Oncol 1992, 20: 339.
- Reiter, A, Schrappe, M, Ludwig W, Hiddemann W, Auter S, Henge G et al: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukaemia patients. Results and conclusion of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 1994, 84: S 3122-3133.
- Rovira J. Evaluación económica en salud: de la investigación a la toma de decisiones. Rev Esp Econ Salud 2004, 78: 293-295.
- Ortega A. Farmacoeconomía. En: Borrall J, et al (eds). Farmacia Hospitalaria. 3 ed. Madrid, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2002.
- Reed S, Anstrom K, Li Y, Schulman K. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon (alpha) plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. Pharmacoeconomics 2008; 26 (5): 435-446.
- Sánchez L. Farmacoeconomía aplicada: evaluación y uso de datos farmacoeconómicos de la literatura. Rev Esp Econ Salud 2002, 1 (1), 41-50.
- Mason JM, Mason A R. The generalisability of pharmacoeconomic studies: issues and challenges ahead. Pharmacoeconomics 2006, 24 (10): 937-45.
- Buxton MJ. Economic evaluation and decision making in the UK. Pharmacoeconomics, 2006, 24 (11): 1133-42
- Laupacis A. Economic evaluation in the Canadian common drugs review. Pharmacoeconomics 2006, 24 (11): 1157-62.
- Collazo M, Gundian J, Machado A, Areu A, León R. La farmacoeconomía como estrategia de racionalización farmacohospitalaria de antimicrobianos en Cuba. Rev Mex Cienc Farm 2005, 36 (2): 26-40.
- Collazo M, Rovira J. Criterios sobre la evaluación económica de los medicamentos antineoplásicos. Rev Cub Oncol 1997, 13 (1): 23-30.