

Evaluación económica de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2011 / 01



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Plan de Calidad
del Sistema Nacional
de Salud



SaludMadrid

Agencia Lain Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

Evaluación económica de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama

Evaluación económica de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama. Economic assessment of genetic test in breast cancer treatment. Sofía Escalona López, Daniel Callejo Velasco, Juan Antonio Blasco, Mercedes Guerra. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2012.

68 p. : 24 cm + 1 CD. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. UETS2011/01)

NIPO: 725-12-046-4; 680-12-099-5

Test genético
Coste efectividad
Cáncer de mama
Modelo de Markov

Autores: Sofía Escalona López, Daniel Callejo Velasco, Juan Atonio Blasco, Mercedes Guerra.

Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicio Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agencia "Pedro Laín Entralgo", de Formación, Investigación y Estudios Sanitarios, de la Comunidad de Madrid.

Ministerio de Economía y Competitividad. www.mineco.es/

NIPO: 725-12-046-4; 680-12-099-5

Depósito Legal: M-42185-2012

Impresión: Estudios Gráficos Europeos, S.A.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Escalona S., Callejo D., Blasco J.A., Guerra M. Evaluación económica de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2011/01.

Evaluación económica de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama

Índice

I. Resumen	10
II. Abstract	11
III. Introducción	12
IV. Objetivos	12
IV.1. Objetivo general	12
IV.2. Objetivo específicos	12
IV. Metodología	12
V.1. Búsqueda bibliográfica	12
V.2. Criterios de selección de artículos	12
V.3. Evaluación de la calidad de la evaluación científica	12
VI. Análisis de la evidencia científica	12
VII. Resultados de la búsqueda bibliográfica	12
VII.1. Informes de evaluación	12
VII.2. Estudios científicos	12
VIII. Modelo de evaluación económica	12
VIII.1. Costes	12
VIII.2. Análisis de sensibilidad	12
IX. Resultados del modelo de evaluación económica	12
IX.1. Caso base	12
IX.2. Análisis de sensibilidad	12
X. Conclusiones	12
XI. Abreviaturas	12
XII. Anexos	12
XIII. Bibliografía	12

Resumen

Título: Evaluación económica de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama.

Autores: Sofía Escalona, Daniel Callejo, Juan Antonio Blasco, Mercedes Guerra

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco

Fecha: Marzo 2012

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 68

Referencias: 35

Tipo de tecnología: Diagnóstico genético

Palabras clave: cáncer de mama, test genético, coste-efectividad, modelo de Markov.

Objetivos: Evaluar los costes, el impacto económico y la eficiencia de la utilización de las principales pruebas genéticas comercializadas en el tratamiento del cáncer de mama inicial en estadio precoz.

Metodología: En una primera parte se ha llevado a cabo una actualización de la búsqueda de la ‘Revisión sistemática sobre eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión’ publicada en Septiembre de 2011. Se han tenido en cuenta únicamente estudios científicos de evaluación económica completa sobre test genéticos encontrados en las principales bases de datos bibliográficas como Medline, Embase, Cochrane Plus (base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane, registro de ensayos clínicos Cochrane), Centre for Review and Dissemination (CRD) del Instituto Nacional para la Investigación en Salud (NHS) británico y European Network of Health Economics Evaluation Databases (EURONHEED), en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en páginas web de ensayos clínicos y búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios encontrados. En una segunda parte, se ha elaborado un modelo de evaluación económica para analizar los resultados de la incorporación de la prueba genética test Oncotype DX como guía del tratamiento en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz. En el modelo construido se ha comparado el test con los criterios clínicos del Adjuvant! Online (AO) a través del estudio español de Espinosa et al. con un punto de corte del 5%.

Resultados: Sólo se ha encontrado evidencia en relación al test Oncotype DX. No se ha encontrado ningún estudio que evalúe la eficiencia del test en nuestro entorno sanitario. Según los estudios revisados, el test es una opción

eficiente en mujeres con nódulos N- debido a la mejora en la calidad de vida producida al evitar la quimioterapia y sus efectos secundarios en mujeres que obtienen un valor de ER bajo. Se necesitan más estudios para evaluar el impacto económico del test en mujeres con N+. El precio del test genético se establece en 3.200€, de 236,12€ para el tratamiento con tamoxifeno durante 6 meses y de 3490,5€ para 6 ciclos de quimioterapia. Con la estrategia dirigida por AO se obtuvieron 16,80 AVAC por paciente, 17,06 AVAC al administrar quimioterapia a pacientes con ER>30; 17,13 AVAC al administrar quimioterapia a pacientes con ER>18.

El coste de las estrategias fue de: AO 8.994,02€, Oncotype DX ER>30 11.521,56€, Oncotype ER>18 12.070,03€, y la razón coste-efectividad de 9.659,28€ para Oncotype DX ER>30 y de 7.105,80€ para Oncotype DX ER>18.

En el análisis de sensibilidad probabilístico a partir de una disposición a pagar de 10.000€ por AVAC, indicar quimioterapia a los pacientes con ER>18 según el test se convertiría en la mejor alternativa con una probabilidad del 60% para una disposición a pagar de 20.000€/AVAC y del 70% para 30.000€/AVAC.

Conclusiones: En el modelo económico diseñado y para el test Oncotype DX, hemos evaluado dos opciones, indicar quimioterapia para pacientes con valores de ER>30 o para pacientes con valores ER>18. Para la disponibilidad a pagar aceptada en nuestro entorno, la mejor opción es prescribir quimioterapia cuando el resultado de la ER del test sea > 18. Este resultado se asemeja más al de otra evaluación realizada por Tsoi et al. y difiere de las obtenidas por Hornberger et al. El modelo presenta la limitación de no disponer de información relativa a otros test comercializados como el MammaPrint para poder comparar resultados. Se necesitan más estudios que comparen resultados entre distintos test. En relación con la evidencia revisada, se requieren estudios que contemplen el análisis de costes indirectos así como mayor número de estudios con mujeres N+, ya que los resultados obtenidos hasta la fecha no son concluyentes.

Revisión externa: No

Summary

Title: Economic assessment of genetic test in breast cancer treatment.

Autors: Sofia Escalona, Daniel Callejo, Juan Antonio Blasco, Mercedes Guerra

Agency: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Contact: Juan Antonio Blasco

Date: March 2012

Language: Spanish

Publication type: Systematic review

Pages: 68

References: 35

Technology: genetic diagnostic

Mesh terms: breast cancer, genetic test, cost-effectiveness, Markov model.

Objectives: To assess costs, economic impact and efficiency of main commercialized genetic testing in early breast cancer treatment.

Methodology: In a first part, it is carry out an update of the 'Systematic review on efficiency and economic impact of the genetic test in the treatment of breast cancer and depression' published in September, 2011. Comprehensive electronic search strategy was developed to find economic studies in a range of databases (Medline, Embase, Cochrane Database), Centre for Review and Dissemination (CRD), European Network of Health Economics Evaluation Databases (EURONHEED), health technology assessment agencies and in web pages of clinical trials. It was also made a manual search from the references of the studies included. In a second part it was elaborated an economic model to assess the results of Oncotype DX test incorporation as guide of the treatment in women with early breast cancer. In the economic model Oncotype DX has been compared with clinical criteria of Adjuvant! Online (AO) in Espinosa et al. with a threshold of 5.%

Results: It was only found evidence in relation with Oncotype DX test. There are not any studies that assess Oncotype DX in our setting. According to the checked studies, the test is an efficient option in women with nodules N- and low value in Recurrence Score (RS) due to the improvement in quality of life for avoiding adjuvant chemotherapy and side effects. More studies are needed to evaluate the economic impact of test in women with N+.

Oncotype DX price is established in € 3,200, tamoxifen treatment for 6 months was € 236.12 and € 3,490.5 for chemotherapy 6 cycles. In AO strategy it was obtained 16.80 QALYs, 17.06 with chemotherapy in Oncotype DX RS>30 patients, 17.13 QALYs in RS>18 patients. The strategies cost was for

AO: € 8,994.02, RS>30 Oncotype DX: €11,521.56 RS>18 Oncotype DX: € 12,070.03 and a ratio cost-effectiveness of € 9,659.28 for RS >30 Oncotype DX and € 7,105.80 for RS>18 Oncotype DX.

In a probabilistic sensitivity analysis, assuming a willingness to pay of 10,000 €/QALY, chemotherapy to patients with RS>18 became the best alternative. The probability of this being the best choice was 60% for a willingness to pay of € 20,000 per QALY and 70% for € 30,000 per QALY.

Conclusions: In this Oncotype DX economic model, we have evaluated two options, to prescribe chemotherapy for patients with RE> 30 values or for patients with RS>18. In the spanish setting, for a willingness to pay € 30,000 per QALY, the best option would appear to be to prescribe chemotherapy for patients with an Oncotype DX RS>18. This result is similar to Tsoi et al. results and different with regard to Hornberger et al. results. This model does not provide information relative to other test as MammaPrint, to compare results. There are needed more studies in this context between different commercialized tests. In relation with the studies assessed, there are suggested more studies that include indirect costs analysis as well as major number of studies with women N+, since the update results obtained are not conclusive.

Peer review process: No

Introducción

Descripción del cáncer de mama

El cáncer de mama en estadio precoz se subdivide en dos categorías principales, la denominada enfermedad in situ, principalmente en forma de carcinoma ductal in situ (DCIS) y el cáncer invasivo. El cáncer in situ se localiza confinado en sí mismo en los ductos o lóbulos de la mama sin extensión hacia tejidos subyacentes u otras partes del cuerpo, aunque en algunos casos puede llegar a ser invasivo.

El cáncer de mama infiltrante (invasivo) se extiende fuera de la membrana que delimita el ducto o lóbulo invadiendo por tanto a los tejidos más próximos o a otras partes del cuerpo a través del torrente circulatorio y el sistema linfático, constituyendo de por sí el tipo de cáncer más frecuente.

Existe una gran variedad de terapias adyuvantes para el cáncer invasivo incluyendo la hormonoterapia, quimioterapia, combinación de ambas u observación del paciente. Las recomendaciones acerca del tratamiento más adecuado se basan tradicionalmente en la estimación del riesgo de recurrencia y en la valoración del beneficio frente a potenciales efectos adversos de la terapia. Los factores principales que influyen sobre el riesgo de la aparición de recurrencias son el tamaño tumoral, el grado tumoral, presencia de invasión linfovascular, índice de proliferación, sobreexpresión del oncogen HER2/neu, así como el riesgo estimado a través de índices pronósticos tales como el Adjuvant! Online (AO)⁽¹⁾.

La existencia de tumores semejantes y homogéneos en cuanto a factores pronósticos pueden conducir a un comportamiento distinto en su evolución; es aquí donde intervienen las diferencias a nivel molecular, ya sea por expresión genética diferente, distinto comportamiento biológico o distinta sensibilidad a los medicamentos. Las pruebas genéticas o test genéticos, objeto de nuestra revisión, ayudan a agrupar en categorías los diferentes tipos de expresión genética de un tumor de mama. La clasificación resultante a través de los test genéticos define grupos diferentes en cuanto a su pronóstico y con distintos grados de respuesta frente a los tratamientos.

Estadística y evolución del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad de grandes proporciones a nivel mundial. Cada año se diagnostican 1,38 millones de casos nuevos en el mundo (23% de todos los cánceres) y 458.000 mujeres al año mueren por esta causa⁽²⁾.

En España, la incidencia se situó en el año 2008 en torno a 22.000 casos nuevos y 6.000 muertes anuales. En la actualidad, la supervivencia del cáncer de mama a los 5 años de realizarse el diagnóstico se eleva a un 80,3%, frente al 70% que presentaba en el periodo 1985-1989⁽³⁾.

La incidencia se incrementa debido principalmente al mayor acceso de screening por mamografía lo cual contribuye a su detección más temprana. La terapia hormonal sustitutiva, dieta, obesidad y consumo de alcohol y tabaco contribuyen al aumento de su incidencia. Se estima que un cuarto de los cánceres de mama se producen antes de los 50 años y menos del 5% de los cánceres se detectan antes de los 35 años.

También se estima que la tasa de incidencia basada en la población estándar europea (ASR-E) para el año 2012 sea de 84/100.000 mujeres y que habrá unas 6.200 muertes y unos 27.000 nuevos casos diagnosticados entre la población española para el año 2012⁽⁴⁾.

La tasa de mortalidad española por cáncer de mama es la más baja de la Unión Europea. En el año 2004, la mortalidad en Europa varió entre 12 muertes/100.000 mujeres en España y 19,3 muertes/ 100.000 mujeres en Hungría (5).

Aproximadamente, el 4-6% de los cánceres de mama son metastásicos en el momento del diagnóstico, de los cuales alrededor de una quinta parte sobrevive a los 5 años. Dependiendo de los factores pronósticos y situándonos en el peor de los escenarios, cerca del 30% de los tumores nódulos negativos y el 70% de los nódulos positivos sufren recaída. La prevalencia de enfermedad metastásica es elevada debido a que algunas mujeres conviven con la enfermedad durante varios años⁽⁶⁾.

Pruebas genéticas. Conceptos

Dentro de los avances terapéuticos en el manejo del cáncer de mama se encuentra el uso de pruebas genéticas con el fin de detectar polimorfismos en genes responsables de la falta de respuesta a un tratamiento farmacológico. En la actualidad, fármacos y pruebas genéticas aparecen en simbiosis para materializar el concepto de medicina personalizada. Medicamentos cada vez más dirigidos serán sintetizados en base a pruebas predictivas de respuesta que seleccionarán qué pacientes van a responder de forma más eficaz y cuáles no al tratamiento. En la actualidad están disponibles las pruebas comercializadas Oncotype DX®, MammaPrint®, AmpliChip CYP450® y pruebas relacionadas con la detección de la sobreexpresión del oncogen HER2 tales como el Hercep Test™, entre otras, siendo escasos los estudios que evalúen el coste-efectividad de las mismas.

Importancia de la farmacogenética en la terapia del cáncer de mama

Tanto la agencia estadounidense del medicamento (FDA) como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) consideran la farmacogenética como el estudio de variaciones en la secuencia de ADN entre individuos en relación a la respuesta frente a un fármaco. Se entiende por test farmacogenómico aquel ensayo que estudia la variabilidad interindividual del genoma en su conjunto, o en un gen candidato, o en mapas de polimorfismos de nucleótido simple (SNP), o alteraciones en la expresión génica que pueden correlacionarse con la función farmacológica y la respuesta terapéutica^(7,8).

La administración de una misma dosis de un cierto fármaco da lugar a un amplio abanico de toxicidades. Se ha visto que las diferencias en el perfil genético pueden tener un gran impacto sobre la respuesta a un fármaco además de las ya conocidas variables clínicas (edad, género, dieta, biología del tumor, interacciones con otros fármacos, funciones hepática y renal). Dentro de una población, existe una proporción de individuos que son genéticamente susceptibles a sufrir reacciones adversas derivadas del uso de determinados fármacos o bien no responden al tratamiento de manera adecuada.

Las medidas que se han tomado habitualmente con estos pacientes consistían en el tratamiento alternativo con otros fármacos en caso de disponibilidad de los mismos, o bien el abandono de la medicación por intolerancia al tratamiento. En el campo de la oncología, concretamente en el tratamiento del cáncer de mama, existe una gran heterogeneidad en la eficacia y toxicidad de los agentes quimioterápicos entre distintas poblaciones de pacientes. La necesidad de optimización de la quimioterapia es crucial. El ajuste de la dosis por superficie corporal no corrige las diferencias interindividuales en la biodisponibilidad de un fármaco. Por otro lado, las características intrínsecas de los agentes quimioterápicos justifican la personalización del tratamiento debido a que los anticancerígenos tienen normalmente un estrecho margen terapéutico, muchos de ellos son profármacos que se metabolizan en su forma activa mediante enzimas que presentan polimorfismos genéticos, algunos son metabolizados por sistemas enzimáticos también polimórficos. Por otro lado, las tasas de respuesta rara vez superan el 50% de los pacientes tratados por lo que es necesario recurrir a combinaciones que suelen conllevar un aumento de dosis y por tanto, de la toxicidad asociada. Por todo ello, se justifica la disponibilidad de pruebas genéticas que permitan la identificación de estos pacientes con diferente respuesta. A través de estas pruebas, se puede obtener un perfil genético individualizado según el cual un paciente responderá mejor o peor a un determinado fármaco. En caso de mala respuesta determinada a priori con estas pruebas se evitan los posibles efectos adversos que conlleva su administración.

Terminología usada en la evaluación de las pruebas genéticas

El término validez analítica se refiere a la reproducibilidad de la prueba o grado con el que se obtienen los mismos resultados repetidamente y en diferentes laboratorios al utilizar la prueba, siempre que los procedimientos utilizados sean iguales.

A su vez, la prueba debe poseer validez clínica o certeza con la cual la prueba diagnóstica predice el riesgo de una enfermedad en la práctica clínica.

La utilidad clínica de una prueba hace referencia al valor que tiene la información que proporciona la prueba para la persona que se somete a la misma. Los resultados que da una prueba considerada útil son de una información valiosa puesto que permite que el paciente trate de someterse a un tratamiento efectivo (quimioterápico en el caso del cáncer de mama).

La validez (tanto a nivel clínico como de laboratorio) y utilidad de las pruebas genéticas, son factores de importancia ya que sopesan las ventajas y riesgos que presentan dichas pruebas⁽⁹⁾.

Importancia de la evaluación económica de las pruebas genéticas

En la actualidad, se desconoce con certeza el impacto económico que la adopción de estas pruebas tiene sobre el presupuesto sanitario del Sistema Nacional de Salud, aunque en un principio se considera que es importante el coste implicado por tratarse de un campo en pleno desarrollo. Por ello, y dado que la información obtenida sobre coste-efectividad en la actualidad y en nuestro entorno sanitario no se considera relevante por su escasez, se realizará una evaluación económica propia basada en la mejor evidencia disponible, que al menos de forma exploratoria ayude a establecer cuáles son las áreas prioritarias de investigación en este ámbito.

Una buena estimación de la respuesta a la quimioterapia (valor predictivo) a través de estas pruebas genéticas, asegura que la mayoría de los pacientes está recibiendo el tratamiento adecuado. En este sentido, las pruebas aportan una ventaja económica al sistema sanitario por reducir potencialmente los costes innecesarios que la farmacología conlleva y los costes asociados a efectos adversos propios del tratamiento. Sin embargo, los costes de la propia prueba genética descompensarían estas reducciones por lo que es necesaria una evaluación económica a través de un modelo económico que tenga en cuenta estas variables.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar los costes, el impacto económico y la eficiencia de la utilización de las principales pruebas genéticas comercializadas en el tratamiento del cáncer de mama inicial en estadio precoz.

Objetivos específicos

- 1- Determinar la modificación en la decisión del tratamiento a instaurar en mujeres sometidas a las pruebas genéticas.
- 2- Evaluar los costes asociados a la toma de decisión de instaurar el mejor tratamiento en mujeres con cáncer de mama tras el uso de las pruebas.
- 3- Analizar las consecuencias de la utilización de estas pruebas genéticas sobre los resultados en salud en nuestro entorno sanitario.

Metodología

Nuestra revisión sistemática está estructurada en dos partes:

1.- Una primera parte que incluye el análisis de la evidencia científica a través de una búsqueda bibliográfica actualizada con objetivo de encontrar evaluaciones económicas completas de las principales pruebas genéticas actualmente comercializadas en la planificación del tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadio precoz (pruebas Herceptest, Oncotype DX, Mammaprint, AmpliChip CYP450).

2.- En la segunda parte se elabora un modelo de evaluación económica para analizar los resultados de la incorporación de las pruebas genéticas como guía del tratamiento en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz. Se construye el modelo solo para el test de 21 genes Oncotype DX, por ser el único test en el que se ha encontrado información suficiente para poder elaborarlo.

Análisis de la evidencia científica

a) Búsqueda bibliográfica

Podríamos esquematizar la búsqueda en las siguientes fases:

- 1 Actualización de la búsqueda de la ‘Revisión sistemática sobre eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión’ publicada en Septiembre de 2011⁽¹⁰⁾, cuya última búsqueda se realizó en Noviembre de 2010. En esta revisión sistemática tendremos en cuenta únicamente estudios de evaluación económica completa en cáncer de mama encontrados en las principales bases de datos bibliográficas: Medline, Embase, Cochrane Plus (base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane, registro de ensayos clínicos Cochrane). Además, se realizó la búsqueda en bases de datos específicas para estudios económicos como Centre for Review and Dissemination (CRD) del Instituto Nacional para la Investigación en Salud (NHS) británico y European Network of Health Economics Evaluation Databases (EURONHEED).
2. Búsqueda de información en las páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias nacionales e internacionales a través de la INAHTA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías) para localizar informes de evaluación a partir de Noviembre de 2010.
3. Búsqueda en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov.
4. Revisión manual de las referencias de todos los trabajos recuperados para localizar artículos relevantes que no hubieran aparecido en la búsqueda inicial.
5. Revisión de artículos relacionados con los iniciales de búsqueda para no descartar toda la información relevante.
6. Contacto con expertos y empresas comercializadoras en el tema a evaluar.

La última actualización de búsquedas se ha llevado a cabo en Diciembre de 2011 limitándose a sujetos humanos e idiomas inglés y español.

Las estrategias de búsqueda se especifican en el Anexo 1.

b) Criterio de selección de artículos

Criterios de inclusión

- 1- Se seleccionaron aquellos artículos que se consideraron evaluaciones económicas completas de las pruebas genéticas Herceptest, Oncotype DX, Mammaprint, AmpliChip CYP450.
- 2- Los estudios deben presentar un análisis comparativo tanto de los recursos y costes utilizados, como de los resultados de salud obtenidos con al menos dos estrategias de tratamiento de cáncer de mama. Una de las estrategias debe ser la prueba o test genético.
- 3- Se recuperaron aquellos estudios de costes que se consideraron relevantes para tener en cuenta la discusión.

Criterios de exclusión

Se excluyen aquellos estudios que sólo incluyen los costes de los pruebas o que no realicen análisis comparativo.

c) Evaluación de la calidad de la evidencia científica

La calidad de los estudios incluidos se valoró con el uso de un listado de verificación de la calidad de los estudios de evaluación económica adaptado por Drummond et al.^(11, 12).

Se consideraron con atención las fuentes de efectividad utilizadas para realizar la evaluación económica y la posible aplicación en nuestro sistema público de salud.

Resultados de la búsqueda bibliográfica

a) Informes de evaluación

Únicamente se ha encontrado un informe de evaluación publicado por el **Medical Advisory Secretariat de Ontario en Canadá**. Se trata de un informe que evalúa el valor pronóstico y predictivo del test Oncotype DX incluyendo un análisis económico desde la perspectiva sanitaria canadiense⁽¹⁾. En el informe han llevado a cabo un análisis coste-utilidad comparando los criterios del AO con los resultados de la prueba genética para seleccionar el tratamiento más idóneo en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz. El análisis es una prolongación del llevado a cabo por Tsoi et al.⁽¹³⁾ incluyendo en este análisis algunos supuestos ignorados por estos autores, principalmente los siguientes:

- 1- Se estimó el grupo de mujeres con riesgo intermedio clasificadas como tales tanto a través del AO como del Oncotype DX.
- 2- Se consideraron todas las estrategias posibles de comparación para la provisión de Oncotype DX y quimioterapia.
- 3- Se tuvieron en cuenta diferentes regímenes de tratamiento quimioterápico para pacientes con riesgos de recurrencia distantes diferentes.
- 4- Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para tener en cuenta la incertidumbre de los parámetros a través del modelo.

La población de estudio son mujeres canadienses diagnosticadas con cáncer de mama en estadio precoz, N-, RE+, HER2-. Se llevaron a cabo tres análisis con mujeres con edades diferentes: el análisis principal teniendo en cuenta mujeres de 50 años de edad, y otros dos análisis con escenarios que consideraron respectivamente mujeres de 35 y 65 años. La unidad principal de resultado fueron los AVAC por paciente asociados a cada escenario. Se utilizó una tasa de descuento del 5% anual para el análisis de costes y de AVAC. En el análisis de sensibilidad la tasa de descuento aplicada fue del 1,5%.

En el modelo de Markov resultante, en el primer ciclo cada paciente es clasificada como de bajo, intermedio o alto riesgo con AO y Oncotype DX si procede, y se toma la decisión de dar o no quimioterapia. En el caso de dar 'quimioterapia' las pacientes permanecen 6 meses en este estado antes de entrar en el estado de 'recurrencia libre'; si no se da quimioterapia, la paciente pasa inmediatamente al estado de recurrencia libre; si la paciente

sufre una recurrencia distante, pasa inmediatamente al estado de ‘recurrencia distante’. En cualquier instante, la paciente puede morir entrando en el estado final de ‘muerte’.

La opción más costosa pero también la más efectiva es la de suministrar la prueba a todos los pacientes. El ratio coste-efectividad incremental (ICER) de esta estrategia vs. la estrategia en la cual la prueba no se proporciona a todas las pacientes, es de 23.983 \$ por AVAC. Esto implica que es coste-efectivo proporcionar la prueba a todas las pacientes a cualquier disponibilidad a pagar típica por AVAC.

Para una disponibilidad a pagar de 75.000 \$ por AVAC, el análisis de sensibilidad dio como resultado que la probabilidad de que la prueba sea coste-efectiva es de 83,5% para pacientes identificadas de bajo riesgo por AO, 99,8% para pacientes identificadas de riesgo intermedio, y de 65,8% para pacientes de alto riesgo, según Oncotype DX.

Se realizó un análisis de impacto de presupuesto, teniendo en cuenta que cada año se producen 8.500 nuevos casos de cáncer de mama en Ontario. Asumiendo que el 75% de los casos son N-, de los cuales 60% son RE+ y HER2-, 3.825 casos serían candidatas para realizarles el test. Si se llevase a cabo la prueba en el 25% de tales pacientes, el presupuesto total sería de 4,14 millones de dólares por año. La mayor parte de este presupuesto correspondería al coste de la prueba por sí sola (4,01 millones) mientras que el restante 0,13 millones representarían los costes adicionales por quimioterapia.

Las limitaciones principales de este análisis fueron no tener en cuenta la probabilidad de recurrencia distante ni estimaciones de utilidad. El modelo tampoco considera las recurrencias locales o los efectos adversos a largo plazo de la quimioterapia. A pesar de estas limitaciones, los autores consideran que Oncotype DX es coste-efectivo para todas las pacientes, independientemente del grupo de riesgo categorizado a través del AO.

En cuanto a la valoración crítica de la calidad científica de la evaluación económica llevada a cabo en este informe, se ha tenido en cuenta el cuestionario de 10 preguntas publicado por Drummond et al.⁽¹¹⁾. Hemos comprobado que en líneas generales el informe se ajusta adecuadamente al contenido del cuestionario.

b) Estudios científicos

Se han incluido un total de 5 estudios de evaluación económica completa del test genético Oncotype DX para el tratamiento de cáncer de mama.

No se ha encontrado ningún estudio en relación a los test genéticos Mammaprint, AmpliChip CYP450 y Herceptest en la búsqueda realizada desde el año 2010 al año 2011.

A continuación, se analizan cada uno de los estudios. Las características de estos estudios aparecen de forma resumida en el Anexo 2.

En el reciente estudio de **Hall et al.**⁽¹⁴⁾ se lleva a cabo un análisis coste-utilidad desde la perspectiva del Reino Unido comparando la utilización del test Oncotype DX frente a la opción de dar quimioterapia a través de las guías del NICE a todas las mujeres de una muestra con cáncer en estadio precoz, RE+ y N+. La asignación de pacientes en los grupos de bajo y alto riesgo de ER así como las tasas de recurrencia para cada grupo se tomaron del estudio de Albain et al.⁽¹⁵⁾. Se llevó a cabo un análisis para estimar las principales diferencias en los costes, estructurado en dos partes:

- 1) un árbol de decisión asignando los pacientes a ambas alternativas de proporcionar quimioterapia a todos los pacientes o a los pacientes con bajo o alto riesgo de recurrencia. Las mujeres asignadas al grupo de bajo riesgo no recibirían quimioterapia.
- 2) el modelo modificado de Markov para calcular la media de años de vida, los AVAC y costes por paciente en cada grupo.

Los autores utilizaron en el análisis la medida de supervivencia libre de enfermedad como representación de la supervivencia libre de recurrencia. Aquellos datos necesarios para el análisis tales como tiempo medio transcurrido desde la recurrencia hasta el estado de muerte, mortalidad específica por cáncer de mama, tasas de toxicidad por quimioterapia, riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva tras quimioterapia con tasas de mortalidad, se estimaron a través de trabajos y ensayos clínicos publicados. Las unidades de coste se calcularon en base a costes de referencia y costes de fármacos del NHS tomados del formulario nacional británico del año 2008. En la estimación de la calidad de vida se tomó como referencia el cuestionario EuroQol EQ-5D publicado en otro estudio. En el análisis del caso base se analizaron las recurrencias para los periodos de 1-5 años y de 6-10 años para cada grupo de pacientes. De acuerdo al NICE, el umbral de tasa incremental coste-efectividad para que una intervención sea considerada coste-efectiva oscila entre 20.000 y 30.000 £. Sólo se tuvieron en cuenta los costes directos y como año base el año 2011. La edad media considerada en los análisis fue la de 60 años consistente con la media de edad en la mayoría de los estudios. El horizonte temporal fue el tiempo de vida de los pacientes de estudio. Se aplicó una tasa de descuento del 3,5% tanto en costes como en beneficios. Se estimó que el 30% de los pacientes (n= 7.925) con tumores no metastásicos, RE+, HER2- recibirán quimioterapia al realizar el test. El valor medio de ICER obtenido con la prescripción de quimioterapia según resultados del test comparado con la opción de dar quimioterapia a todos los pacientes

fue de 5.529 £ por AVAC ganado. Se produjo un incremento medio de AVAC por paciente de 0,16. Con una disponibilidad a pagar de 30.000 £ de valor umbral por AVAC, la probabilidad de que el Oncotype DX sea coste-efectivo es de 0,61. El beneficio neto incremental (media) asociado con el uso del test por paciente fue de 3.808 £. Este beneficio neto es equivalente a un beneficio neto en salud de 0,13 AVAC por paciente.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad tomando como punto de corte de la ER el valor de 25 en lugar de 18, obteniéndose menor AVAC que tratando a todos los pacientes con quimioterapia, con lo que la probabilidad de ser el test en este supuesto coste-efectivo es menor. Según los autores, se necesitan resultados a largo plazo de al menos 20 años para poder estimar un coste estable cerca del ICER de 5.529 £ por AVAC. El riesgo incremental de la toxicidad cardiaca asociada a la quimioterapia (antraciclina) y los efectos perjudiciales sobre la calidad de vida también tienen una influencia moderada sobre el coste-efectividad de tal forma que el test es coste-efectivo a unos umbrales mayores de disponibilidad a pagar. El aumento de años de vida y de AVAC son de magnitud similar, lo que sugiere que las diferencias fueron pequeñas en cuanto a calidad de vida obtenida entre la opción tradicional de dar quimioterapia frente a la opción del test. Este aspecto genera incertidumbre a los autores a la hora de considerar el uso del test.

En relación al impacto presupuestario que pudiera tener el test en el NHS, se llevó a cabo un análisis para evaluar las implicaciones en la toma de decisiones a corto plazo, en el caso de que el NHS adoptara el Oncotype DX. Si el coste de la quimioterapia es de 6.243 £ por paciente, el NHS gastaría 49 millones de libras por año sin utilizar el test. Asumiendo que el test evitaría la necesidad de dar quimioterapia al 70% de los pacientes, el ahorro del tratamiento sería de 35 millones de libras por año. Teniendo en cuenta el coste adicional del test estimado en 20 millones de libras, se deduce que habría un ahorro en costes si el porcentaje de pacientes de bajo riesgo testadas fuese superior al 40%.

En cuanto a las limitaciones de la calidad del estudio destacan el no considerar ningún otro test como alternativa al Oncotype DX, por lo que no se puede estimar el cambio en el precio del test con la introducción de otras modalidades en el mercado. Se desconoce cuál es el precio estimado del test por paciente en el estudio. Se han generalizado datos de pacientes de un estudio estadounidense (Albain et al.) en el ámbito de la población del Reino Unido, lo cual puede introducir más incertidumbre y sesgos en los resultados. Se requiere confirmación a través de estudios a largo plazo de

las estimaciones de calidad de vida asociadas a recurrencias y toxicidad cardiaca tomadas de otros estudios, así como confirmación de que los pacientes que no han recibido quimioterapia no se ven afectados por una disminución en su calidad de vida. También sería necesario realizar estos análisis en subgrupos de pacientes por edad, ya que sólo se considera en el estudio la edad media de 60 años.

El objetivo del artículo de **Kondo et al.**⁽¹⁶⁾ es evaluar el coste-efectividad en una muestra de mujeres japonesas con cáncer de mama en estadio precoz teniendo en cuenta dos escenarios: el primero englobando a mujeres N-, RE+ y el segundo mujeres N-/+, RE+. La edad media de la cohorte fue de 55 años. Se construyó un árbol de decisión y un modelo de Markov en base a los resultados del estudio de validación llevado a cabo por Tsoi et al. con población japonesa⁽¹³⁾. En este estudio la prescripción de quimioterapia tras realizar la prueba se modificó de 39,3% a 32,5% entre una población de 200 mujeres N- y de 40,7% a 32,5% entre 280 mujeres N-/+. El árbol se construyó en base a la comparación entre los criterios St. Gallen 2009 vs. criterios basados en el valor obtenido de la ER para seleccionar el tratamiento. Se tuvieron en cuenta tres modalidades de tratamiento: terapia endocrina, terapia endocrina+quimioterapia y terapia endocrina+quimioterapia+trastuzumab. Se modelaron 5 supuestos: 1) cáncer estadio precoz, RE+ tras terapia adyuvante, 2) recurrencia distante con respuesta al tratamiento, 3) recurrencia distante sin respuesta al tratamiento, 4) progreso de enfermedad tras recurrencia distante, 5) muerte. La duración de cada ciclo es de un año. El proceso de Markov se repite hasta los 10 años, dado que la mayoría de las recurrencias ocurren entre los 5 y 10 años, calculándose por tanto las tasas de supervivencia libre de recurrencia a los 5 y a los 10 años. Se asumieron, en base a artículos publicados, una probabilidad de sufrir toxicidad leve por quimioterapia del 60%, del 5% para toxicidad mayor y del 0,5% para toxicidad con riesgo de muerte. Se asumieron unas reducciones del riesgo relativo de recurrencias con quimioterapia en pacientes de riesgo alto e intermedio de 74% y 39%, respectivamente, así como una reducción del riesgo con Trastuzumab del 36% en pacientes con HER2+ después de 2 años, según resultados de ensayos clínicos. Se asume que la respuesta al tratamiento y pronóstico al tratamiento tras sufrir recurrencias difiere según se trate de pacientes HER2+ o HER2-. Ver tabla 1.

Tabla 1. -Probabilidades de respuesta al tratamiento y pronóstico tras recurrencias según status HER2

	HER2- (quimioterapia)	HER2+ (quimioterapia + trastuzumab)
Ante la posibilidad de recurrencias	38%	54%
De progresión de enfermedad tras recurrencia. Con respuesta al tratamiento	59,7%	53,7%
De progresión de enfermedad tras recurrencia. Sin respuesta al tratamiento	98,3%	88,5%
De muerte tras progresión de enfermedad	40%	37,2%

Los principales costes que tuvieron en cuenta fueron: costes de la prueba, de terapias adyuvantes, de tratamientos por toxicidad, de tratamientos por recurrencias a distancia y tratamientos por estadios terminales. El coste de la prueba se estima en 4.500 \$. La terapia endocrina incluye tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas y análogos de la LH, asumiendo un coste hasta 5 años de 5.346 \$ por año.

El tratamiento quimioterápico incluye varios regímenes; la combinación con antraciclina se prescribe a casi la mitad de los casos, estimando el coste de la quimioterapia en 3.430 \$ por año. Los costes por trastuzumab se estiman en 31.051 \$ por año. En cuanto a los costes derivados por tratar la toxicidad, sólo se ha tenido en cuenta la toxicidad grave con un coste de 1.734 \$. Los costes por toxicidad leve se incluyen en los costes de quimioterapia. Los costes por toxicidad muy grave se asumen ser los mismos que los de tratamientos en fase terminal, es decir, 13.151 \$ por año en base a la literatura. Los costes por visita médica dos veces al año se estimaron en 253 \$ por año. Así mismo, hay varias opciones para el tratamiento de las recurrencias distantes; en este análisis se asume el tratamiento endocrino seguido de capecitabina con un coste de 5.585 \$ por año. La tasa coste-efectividad incremental se estimó en 3.848 \$ por AVAC para el primer escenario (mujeres N-) y de 5.685 \$ para el segundo (mujeres N-/+).

Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad se cambió la edad del grupo a 45 y 65 años; el uso de quimioterapia según el criterio convencional se cambia desde 0 a 100% en los casos de indicación no definitiva. La inclinación a alterar el tratamiento entre pacientes clasificadas con ER intermedias se hizo desde 100% a 50%. Otros cambios fueron en relación a las reducciones del riesgo relativo que se cambiaron de acuerdo al intervalo de confianza descrito en cada valor. La efectividad del trastuzumab se extendió hasta 5 años. Todas las ponderaciones de utilidades se estimaron con un intervalo de $\pm 20\%$, los costes con $\pm 50\%$. Así mismo, la tasa de descuento se cambió desde 0 a un 5%. También se simuló el efecto de limitar la indicación a pacientes HER2-, calculando el ratio coste-efectividad con una probabilidad de HER2+ de 0%. Esta simulación asume que el riesgo de recurrencia y el beneficio obtenido entre los casos HER2+ y HER2- es similar en ambos casos. Los resultados del análisis coste-efectividad aparecen de forma resumida en la tabla 2.

Tabla 2. -Resultado del análisis coste-efectividad según estadio nodular (Kondo et al.)

Escenario	Tratamiento	Coste	Efecto AVAC	Efecto incremental AVAC	ICER
Pacientes N-	Criterio convencional	36.272 \$	19,48	0,63	3.848 \$
	Prueba genética	38.679 \$	20,11		
Pacientes N+/-	Criterio convencional	38.190 \$	18,82	0,47	5.685 \$
	Prueba genética	40.890 \$	19,29		

En el análisis de sensibilidad el ratio coste-efectividad incremental es más sensible al cambio de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y 10 años de las pacientes que son reclasificadas a alto riesgo en la ER, con rangos que van desde 1.617 \$ a 9.640 \$ y desde 2.953 \$ a 12.700 \$, respectivamente. También es sensible al coste de la prueba con rangos desde 257 \$ a 7.440 \$ y desde 956 \$ a 10.415 \$, respectivamente. Los rangos del ratio coste-efectividad en base a la tasa de descuento simulada son de 3.988 \$ y 5.437 \$, respectivamente.

Finalmente, los costes incrementales al simular que todos los casos fuesen HER2-, aumentaron ligeramente para ambos escenarios N- y N+/-

comparando con los casos de partida del análisis. El incremento subió ligeramente a 4.341 \$ para el escenario N- y a 6.148 \$ para N+/- mientras que los efectos incrementales son los mismos para ambos grupos.

El ratio coste-efectividad para el escenario N+/- es menos favorable, lo cual puede correlacionarse con el peor pronóstico de los casos N+ con un mayor riesgo de recurrencias cuyo tratamiento conlleva el uso de mayores recursos. El análisis de sensibilidad mostró que estos resultados son robustos, ya que la tasa coste-efectividad incremental no excede el umbral en el caso de cambiar los supuestos realizados y los valores empleados en el análisis. Según los autores, la inclusión de la prueba Oncotype DX en el sistema sanitario japonés beneficiaría, no sólo a las mujeres N- sino también a las N+ dando lugar a un uso eficiente de los recursos en salud, aunque los resultados para éstas últimas muestran un beneficio de sólo 0,47.

En relación a la calidad del estudio, las estimaciones de los resultados se hacen en parte en base a un estudio validado llevado a cabo en Estados Unidos (17). En el estudio no se incluyen los costes derivados de la presencia de recurrencias locales o cáncer contralateral.

Vanderlaan et al. (18) construyen un modelo para predecir el coste-efectividad y el ahorro en costes del Oncotype DX en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz con N+ (1-3), RE+ y HER2- comparándolo con el tratamiento estándar de acuerdo a las guías de uso del NCCN en EE.UU. Para evaluar el modelo, los investigadores parten de una población de 2 millones de mujeres estadounidenses con edad media representativa de 62 años, estimando los resultados para todas las mujeres con cáncer de mama N+ (1-3), RE+ y HER2-. También se evaluó el modelo para un subgrupo de mujeres con edades a partir de 65 años. Las medidas de resultado a tener en cuenta fueron los AVAC (por paciente y por población estimada), costes (por paciente, por mes y por población estimada) e incremento de coste-efectividad asociado al uso de la prueba en la toma de decisión de dar o no quimioterapia. El análisis se llevó a cabo bajo la perspectiva del pagador y con un horizonte temporal de 30 años para valorar los riesgos. El porcentaje de pacientes que recibió quimioterapia según estrategia estandarizada fue del 71%. Bajo la perspectiva de la prueba recibieron quimioterapia un 54% estando testadas un 20% de las mujeres diagnosticadas. Un 49% de mujeres testadas y ≥ 65 años también recibieron quimioterapia.

Los investigadores asumen que el descenso en el uso de quimioterapia se produce sólo en mujeres de bajo riesgo según la ER, por lo que las tasas de recurrencia no difieren entre ambas estrategias.

Los efectos adversos se categorizaron en eventos menores, mayores, mortales y cánceres secundarios. En el modelo estimaron un 85% de tasa

de efectos adversos menores debidos a la quimioterapia, principalmente náuseas, vómitos y alopecia. En base a la literatura, estimaron un riesgo de un 30% de media de eventos mayores y un 2,7% de probabilidad de cáncer secundario basada en la asunción de un tiempo de supervivencia de 20 años de enfermedad sin recurrencia o cáncer secundario. Aplicaron una pérdida de 0,5 AVAC por cada paciente que recibe quimioterapia. En base a análisis económicos previos, ponderaron los años de supervivencia con una utilidad de 0,9 para mujeres sin recurrencia u otro tumor y de 0,7 para aquéllas con recurrencia, ajustados con una tasa de 3% de descuento anual y asumiendo una media de 2 años de supervivencia tras el diagnóstico de recurrencia o tumor secundario aplicando una pérdida de 9,1 AVAC a la presencia de recurrencias. Los costes por unidad estimados en este estudio fueron:

Oncotype DX: 3.975 \$ (Julio de 2009)
Quimioterapia: 13.360 \$
Efectos adversos por quimioterapia: 8.047 \$
Soporte vital: 4.283 \$
Recurrencias: 40.162 \$

En base a los datos de incidencia y prevalencia del estudio, de los 2 millones de población de partida, 175 pacientes serían diagnosticadas con cáncer de mama N+ (1-3), RE+ y HER2-. La predicción del modelo sería que cada mujer a la que se le realizase la prueba ganaría 0,085 AVAC en el curso de un año sin quimioterapia y 0,042 AVAC por la reducción de cánceres secundarios que se producen con la quimioterapia, con una ganancia neta anual de 0,127 AVAC por paciente testada.

Se obtuvo un ahorro en costes anuales de la prueba por paciente de 4.359 \$, incluyendo 2.267 \$ en ahorro por quimioterapia, 727 \$ por soporte vital y 1.365 \$ debidos a los efectos adversos. La realización de la prueba supone un ahorro anual neto de 384 \$ por paciente analizada.

Para el plan de los 2 millones de población y comparado con la opción de tratar el 71% de los pacientes según estrategia estandarizada, la aplicación del test resultó en un total de 4,44 AVAC ganados y 13.476 \$ de ahorro por año.

El uso del Oncotype DX se asoció con más costes que ahorro cuando la disminución de la quimioterapia asociada a la prueba se reduce a un 15% y cuando los costes relacionados con la quimioterapia fueron un 25% menores que los del caso base. Sin embargo, en ambos casos todavía hay ganancia de AVAC y las razones coste-efectividad incremental bajaron a 15.578 \$ y 5.567 \$ por AVAC, respectivamente.

Análisis de sensibilidad

En el caso de realizar la prueba a mujeres mayores de 65 años y con un 31% de reducción en la quimioterapia asociada, los AVAC ganados continuaron casi con el mismo 4,40 y el ahorro en costes se cuadruplicó a 61.267 \$.

Como principal limitación de este estudio, no se tienen en cuenta los costes indirectos que pueden estar asociados al tratamiento con quimioterapia o al desarrollo de recurrencias, tampoco los costes asociados a las visitas oncológicas y pruebas de laboratorio.

Según los autores, aunque sería necesaria una confirmación de estos resultados en pacientes N+ (1-3), RE+ y HER2-, el test proporcionaría un valor añadido a los planes de salud estadounidenses, los servicios Medicare y Medicaid para establecer políticas de cobertura y de toma de decisiones en los tratamientos a instaurar en este grupo de mujeres. Concluyen que el análisis con Oncotype DX, no sólo va asociado a un ahorro en costes sino que además ofrece una mejora en la calidad de vida de las pacientes al evitarse la toxicidad de la quimioterapia, principalmente náuseas y vómitos, fallo ovárico o nuevos cánceres primarios.

En el artículo de **Hornberger et al.**⁽¹⁹⁾ publicado en el año 2005, se llevó a cabo un análisis económico del Oncotype DX a la hora de seleccionar el tratamiento más apropiado en mujeres ER (+), N (-). En una editorial publicada por estos mismos autores⁽²⁰⁾, se llevó a cabo un recálculo del coste-efectividad tomando como base para el cálculo un cambio de entre un 20% a un 30% en la estrategia de tratamiento derivado por el uso del Oncotype DX, que es el intervalo perteneciente al resultado obtenido (31,5%) en el estudio prospectivo de Lo et al.⁽²¹⁾ con una muestra de 89 pacientes. Se obtuvo un incremento en los AVAC de 0,2 años asociándose este incremento a los costes directos por la quimioterapia en 2.099 \$, por cuidados de apoyo en 902 \$, por el manejo de los efectos adversos en 1.049 \$ y en 230 \$ como resultado de la menor tasa de recurrencias. Teniendo en cuenta el coste del ensayo, el total de ahorro derivado de los costes médicos directos excedió los 300 \$ por paciente testado. Estos resultados pueden variar dependiendo del centro de que se trate, del tipo de quimioterapia y del nivel de cuidados de apoyo suministrados. Los resultados no tienen en cuenta los costes indirectos asociados como los de productividad laboral o las consecuencias de la quimioterapia sobre la fertilidad o riesgo de una segunda quimioterapia por otros cánceres relacionados.

Cabe destacar que estos resultados están publicados en una carta al editor y no en un artículo científico, aunque basados en unos resultados pre-

viamente publicados como artículo por los mismos autores, lo cual limita la calidad de la publicación.

Este mismo autor y col. en un trabajo más reciente⁽²²⁾, reutilizan un modelo de Markov previamente validado^(19,23) que simula la supervivencia libre de recurrencia distante, la supervivencia global y el coste del manejo del cáncer de mama con y sin el uso del Oncotype DX. Se estimó una duración de un año del ciclo hasta la aparición de recurrencias o en su caso de muerte. El análisis se llevó a cabo desde una perspectiva tomando como pagador a EE.UU. En el análisis se incluyeron 952 mujeres, inscritas en la compañía Humana (Louisville, KY) con cáncer en estadio precoz, RE+, N-. Se obtuvieron estimaciones de la proporción de mujeres de tener un riesgo bajo, intermedio y alto de sufrir recurrencias distantes a los 10 años mediante guías nacionales y a través de la prueba, así como de la proporción de mujeres que recibieron quimioterapia en base a la clasificación de la prueba, el tipo de quimioterapia y de cuidados de apoyo recibidos, la incidencia de efectos adversos y costes (quimioterapia, efectos adversos y cuidados de apoyo). Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad variando los parámetros del modelo de forma individual y analizando el impacto sobre los rendimientos del modelo principal tales como el coste incremental, AVAC incremental y coste por AVAC ganado. También se llevó a cabo un análisis probabilístico de sensibilidad (PSA) utilizando la simulación Monte Carlo para evaluar el efecto de la incertidumbre sobre los principales parámetros del coste total.

La edad media de la muestra del estudio fue de 59 años. Un total de 502 pacientes (53%) se clasificaron mediante la prueba como de bajo riesgo, 329 pacientes (35%) riesgo intermedio y 121 pacientes (13%) riesgo alto. De las 255 mujeres (27%) que recibieron quimioterapia, 50 (10%) se clasificaron como de bajo riesgo por la prueba, 118 (36%) como riesgo intermedio y 87 (72%) como riesgo alto.

La prueba proporcionó una media de 0,134 AVAC ganados al evitar las complicaciones por quimioterapia. Para las mujeres reclasificadas de alto riesgo, la prueba proporcionó 0,027 AVAC ganados en prevenir las recurrencias distantes. La compañía Humana gastó 3.784.200 \$ para los 952 ensayos, obteniendo un ahorro neto de 1.104.320 \$ o lo que es lo mismo, una media de 1.160 \$ por prueba. El ahorro inmediato asociado con la reducción de costes por quimioterapia, por cuidados de apoyo y manejo de reacciones adversas fueron de 1.885 \$, 2.578 \$ y 472 \$, respectivamente por mujer testada. Además, el modelo estimó una media de 199 \$ de ahorro por mujer testada en la prevención de recurrencias distantes.

En el análisis, los autores estimaron que aproximadamente un 3,1% de las mujeres tratadas con quimioterapia tenían un alto riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario inducido por la misma, con un ahorro neto de 1.503.423 \$ con una ganancia de 0,076 AVAC por mujer.

Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad se vio que el parámetro que más influyó sobre el coste fue el riesgo relativo de recurrencia con quimioterapia en pacientes con ER de bajo riesgo; otro parámetro que influyó sobre los costes fue el relacionado con los cuidados en pacientes de bajo riesgo antes de someterse a la prueba y en tratamiento con quimioterapia.

Las principales limitaciones de este estudio, estriban en que el coste-efectividad del Oncotype DX está altamente influenciado por el coste de la quimioterapia adyuvante y de los cuidados de apoyo. Como en otros estudios, el impacto económico de la prueba varía de acuerdo al sistema sanitario que se trate, en este estudio los costes son sólo representativos del sistema Humana y no se pueden generalizar. El ahorro queda sobrevalorado al no tener en cuenta el estudio los costes indirectos, los costes del laboratorio, o de las visitas de los pacientes externos relacionadas con el tratamiento.

Valoración global de la calidad de los estudios

En general en todos los estudios incluidos y en relación a la calidad, cabe destacar la ausencia de valoración de los costes indirectos. No se comparan los resultados con los obtenidos por otros investigadores. Tampoco se tienen en cuenta aspectos éticos que pueden ser relevantes en la elección de la alternativa test genético en la toma de decisiones.

Modelo de evaluación económica

Se elabora un modelo de Markov de evaluación económica completa comparando las estrategias de indicación terapéutica guiada por test genético frente a los criterios clínicos convencionales AO para analizar la eficiencia de la incorporación del Oncotype DX en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz.

El modelo está construido (al igual que otros modelos existentes para otros entornos sanitarios tales como los de Tsoi et al.⁽¹³⁾ y Hornberger et al.⁽¹⁹⁾), con la finalidad de evaluar el coste-efectividad al guiar el tratamiento posterior mediante un test genético o a través de los criterios clínicos convencionales (AO) de un tumor de mama primario con intervención quirúrgica y con intención curativa. Al utilizar el test genético, el modelo contempla las alternativas de indicar el tratamiento en aquellos pacientes con riesgo alto (ER > 30) o bien en aquellos con riesgo intermedio y alto (ER > 18).

El modelo consta de dos partes enlazadas: árbol de decisión (Figura 1) y para aquellos pacientes que superen esta fase entrarían en un modelo de Markov (Figura 2) con tres estados.

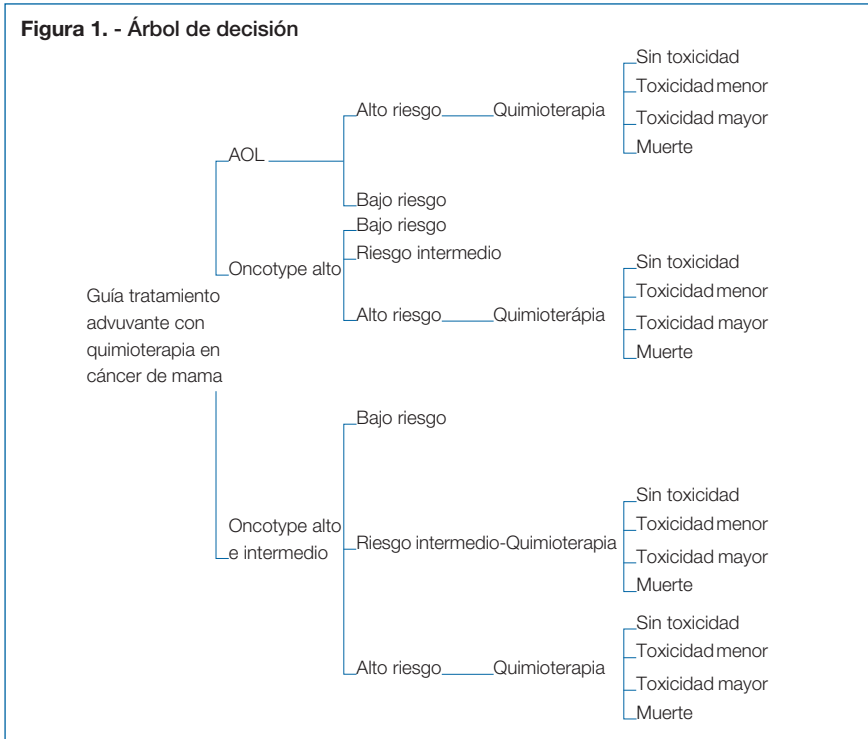
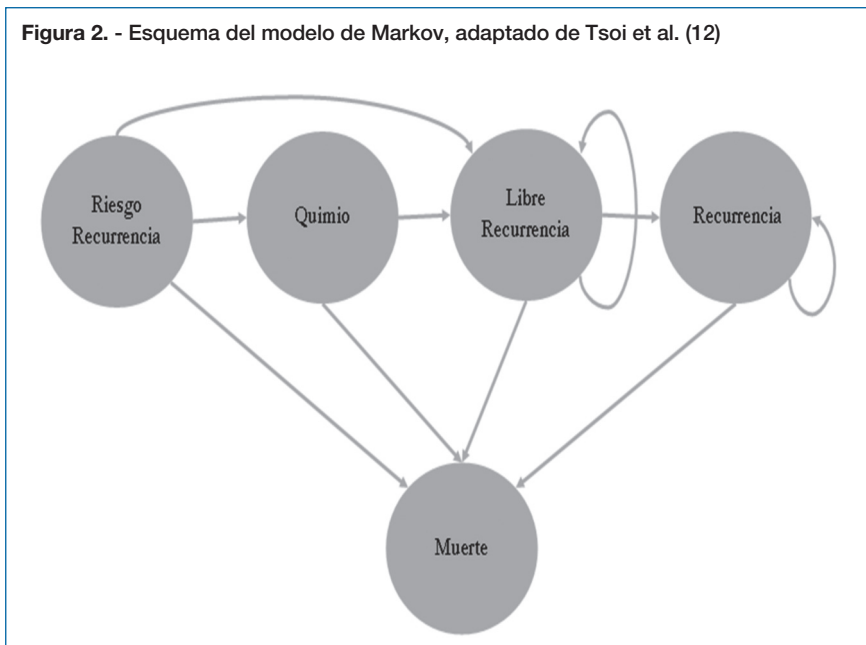


Figura 2. - Esquema del modelo de Markov, adaptado de Tsoi et al. (12)



Tras la cirugía inicial comienza un tratamiento hormonal en todos los casos, realizado con tamoxifeno durante un plazo de 6 meses. Esta actuación terapéutica se continuará con quimioterapia en aquellos pacientes con riesgo elevado de padecer recurrencia. Estos pacientes pueden sufrir efectos adversos de la quimioterapia que contemplan toxicidad menor, mayor o incluso la muerte, o bien no sufrir ningún efecto adverso. Los pacientes que sobreviven entran en un proceso de Markov con tres estados, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia de la enfermedad o fallecimiento. Otras características del modelo es la de ser ciclo anual, con una cohorte de 10.000 pacientes. El horizonte temporal de la evaluación es el resto de vida de los pacientes con una tasa de descuento del 3% anual para costes y efectos de salud que sucedan en el futuro. Con Oncotype DX la quimioterapia puede indicarse en aquellos pacientes con escala de recurrencia o riesgo alto ($ER > 30$) o bien en aquellos con riesgo intermedio y alto ($ER > 18$). Por ello el modelo evalúa tres alternativas diferentes, las dos mencionadas y la indicación de quimioterapia con AO. Para poblar el modelo con las probabilidades necesarias se han utilizado datos de un estudio clínico realizado en nuestro entorno sanitario⁽²⁴⁾. En este estudio realizado en el Hospital La Paz, se incluyeron 153 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 1995 y 2003. Para indicar el tratamiento adyuvante con quimioterapia se utilizaron

los criterios clínicos establecidos en AO, utilizando un punto de corte del 5% que es el que escogen en este estudio. Si se dispone de test genético para guiar el tratamiento, será el criterio utilizado. Se analizarán dos puntos de corte, quimioterapia para pacientes con riesgo intermedio y alto según el test, o bien quimioterapia tan sólo en aquellos pacientes con riesgo alto. La proporción (prevalencia) de pacientes en cada categoría de riesgo también fue obtenida del estudio mencionado, con información adicional proporcionada mediante contacto personal (Tabla 3).

Tabla 3. -Distribución poblacional utilizada en el modelo, según el riesgo de recurrencia

		Escala Recurrencia (ER)		
		Bajo riesgo (<18)	Riesgo intermedio (18-30)	Alto riesgo (>30)
Adjuvant! Online	< 5%	36 (64%)	5 (9%)	15 (27%)
	> 5%	24 (25%)	16 (16%)	57 (59%)

Para estimar la probabilidad de recurrencia según la puntuación del test se han utilizado los datos del estudio de Paik et al.^(17, 25) de validación del test. También se ha utilizado la misma fuente para determinar la eficacia de la quimioterapia.

En el caso base se ha supuesto que a los 10 años el tumor primario está curado y por lo tanto no producirá nuevas recurrencias, ni mortalidad asociada a ese tumor.

Los otros parámetros clínicos necesarios para poblar el modelo, fueron obtenidos de la evaluación económica realizada en Canadá por Tsoi et al.⁽¹³⁾. No se han encontrado datos españoles de puntuación de calidad de vida en mujeres con cáncer de mama, por lo que se han utilizado los datos señalados. Además se ha considerado que los datos utilizados en ese trabajo aportaban la mejor información disponible para supervivencia tras recurrencia a distancia y la toxicidad de la quimioterapia.

Por último, la mortalidad por causa distinta de cáncer de mama, fue obtenida de las estadísticas de defunciones por causas (lista reducida) del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es). De las defunciones en mujeres por tramos quinquenales y por todas las causas, se descontaron las defunciones por cáncer de mama (código 023, tumor maligno de mama). Con esas cifras de defunciones y las estimaciones de población de mujeres a 1 de enero de 2009 por grupos quinquenales, se calculó la probabilidad de muerte anual, por otras causas, ajustada por edad. (Ver tabla 4. Valores para el caso base.)

Tabla 4. -Valores para el caso base utilizados en el modelo de evaluación económica

Variables en el modelo		
	Nombre	Valor modelo
Población		
	C ohorte	10000
AOL <5%	aolB	0,37
AOL >5%	aolA	0,63
RS bajo AOL bajo	rsBaolB	0,64
RS medio AOL bajo	rsMaolB	0,09
RS alto AOL bajo	rsAaolB	0,27
RS bajo AOL alto	rsBaolA	0,25
RS medio AOL alto	rsMaolA	0,16
RS alto AOL alto	rsAaolA	0,59
RS bajo	rsB	0,39
RS medio	rsM	0,14
RS alto	rsA	0,47
Probabilidad		
Recurrencia bajo	pRCb	0,01
Recurrencia medio	pRCm	0,02
Recurrencia alto	pRCa	0,04
Muerte tras quimioterapia	pMquim	0,01
Toxicidad mayor quimio	pTmy	0,05
Toxicidad menor quimio	pTmn	0,60
Beneficio Quimioterapia		
Riesgo bajo	rrB	1,31
Riesgo medio	rrM	0,61
Riesgo alto	rrA	0,26
Utilidades		
Determinación riesgo	uDR	0,94
Toxicidad mayor quimio	uTmy	0,80
Toxicidad menor quimio	uTmn	0,90
Sin toxicidad	uNT	0,94
Libre enfermedad	uLR	0,98
Recurrencia	uR	0,75
Costes		
Text Oncotype	cTG	3200,00
Toxicidad mayor quimio	cTmy	5871,94
Muerte tras quimioterapia	cMquim	3943,62
Quimioterapia	cQuim	3490,50
Tamoxifeno	cMed	263,12
Seguimiento	cSeg	345,00
Recurrencia	cRec	6240,00
Otros		
Supervivencia tras recurrencia	sRec	1,89
Descuento	desc	0,03

Costes

El precio del test genético ha sido facilitado por el distribuidor en España de Oncotype DX (Palex Médica), mediante contacto personal con D^a Ana María Ortega y establecido en 3.200€. Hemos asumido que el coste de los criterios clínicos por parte de los profesionales se produce en todos los pacientes, esté o no disponible el test genético, y vendrá determinado por todo el curso clínico que los pacientes tienen desde la intervención quirúrgica hasta el momento de indicar la quimioterapia, por lo que no se ha incluido en el modelo. Tras la intervención quirúrgica los pacientes tomarán tamoxifeno durante 6 meses, cuyo coste total para dicho periodo, suponiendo una dosis media de 20mg/día y según el precio indicado por el Ministerio de Sanidad (<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>), es de 236,12€.

Tras este periodo comenzará la quimioterapia en los pacientes considerados, tal y como previamente se ha descrito. El coste de la quimioterapia utilizado fue el calculado por el grupo GEDEFO para los fármacos, suponiendo una duración media de seis ciclos y actualizado al año 2009⁽²⁶⁾, mediante el IPC (www.ine.es), más un tiempo establecido como una consulta de seguimiento de un especialista por ciclo de quimioterapia⁽²⁷⁾. El coste resultante es de 3.490,5€ para los seis ciclos. Para el coste de tratar el efecto adverso grave producido por la quimioterapia, se ha considerado el GRD 574, neutropenia, facilitado por el Ministerio (<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>) y para la mortalidad relacionada con la quimioterapia el GRD 416, septicemia.

Para el tratamiento de las recurrencias se ha considerado el coste estimado por los miembros del grupo GENESIS (http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/paclitaxel_2010.pdf) del tratamiento con paclitaxel.

Todos los costes están expresados en euros de 2009. En caso de ser necesario, los precios se actualizaron mediante el índice general de precios (www.ine.es).

Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar el resultado obtenido utilizando las mejores estimaciones disponibles, se realiza análisis de sensibilidad para calcular los resultados bajo diversas hipótesis en cuanto al valor de los parámetros más inciertos. Se realiza análisis sobre los supuestos utilizados en el modelo, sobre variaciones individuales de los parámetros incluidos y sobre modificaciones conjuntas de los valores de esos parámetros.

Debido a que la distribución de los pacientes por grupo de riesgo de recurrencia están obtenida de un único estudio⁽²⁴⁾, se analiza cómo influyen sobre los resultados de la evaluación económica diferentes distribuciones entre los grupos obtenidas de estudios nacionales⁽²⁸⁾ e internacionales^(15,17,24-25,30).

También se evaluó si la evolución de la enfermedad continúa más allá de los diez años, así como la protección lograda por la quimioterapia. Se prolonga el efecto hasta los 15 y 20 años.

Para evaluar la influencia de cada uno de las variables incluidas en el modelo, se realizó análisis univariante, modificando su valor entre el límite inferior y superior del intervalo de confianza, siempre que estuviera disponible y en el caso de los costes en un rango de 25%. El resultado de este análisis se presenta mediante un diagrama de tornado.

Adicionalmente se explora en el coste del test y de la quimioterapia, para determinar qué cambios en estos precios tendrían una influencia decisiva en el resultado de la evaluación económica, considerando influencia decisiva el hacer que una de las alternativas sea dominante, o que la razón coste-efectividad incremental se sitúe por encima de los 20.000 € por año de vida ajustado por calidad^(31, 32).

Finalmente se realizó análisis de sensibilidad probabilístico^(33, 34) utilizando como distribuciones: para probabilidades beta, para riesgos relativos y costes lognormales, para utilidades y descuento triangulares. Los resultados se presentaron de forma gráfica mediante representación de las simulaciones en el plano coste-efectividad y curvas de aceptabilidad.

Resultados del modelo de evaluación económica

Caso base

Cuando se utilizan las mejores estimaciones disponibles, los resultados de guiar el tratamiento con AO fueron de 63,4% de mujeres que recibieron quimioterapia, un 10,5% de mujeres que sufrió recurrencia del tumor, un coste medio estimado por paciente de 8.994,02€ y un 16,80 de AVACs. Con la indicación de quimioterapia para pacientes con riesgo alto según Oncotype DX los resultados fueron 47,1%, 8,7%, 11.521,56€ y 17,06 AVACs, respectivamente y con la indicación de quimioterapia para pacientes con riesgo medio y alto según Oncotype DX de 60,8%, 7,9%, 12.070,03€ y 17,13 AVACs, respectivamente. Esto implica razones coste-efectividad incremental de 9.659,28€/AVAC de quimioterapia en alto riesgo Oncotype DX frente a AO y de 7.105,80€/AVAC de quimioterapia en riesgo medio y alto. Los resultados para el caso base pueden consultarse en la tabla 5.

Tabla 5. -Resultados del caso base de la evaluación económica

	Quimioterapia	Metástasis	AVAC	Δ AVAC	Coste	Δ Coste	ICER
AOL	6340	1051	16,80		8994,02		
Oncotype Alto	4706	867	17,06	0,26	11521,56	2527,54	9659,28
Oncotype Medio y Alto	6078	794	17,13	0,08	12070,03	548,47	7105,80

Análisis de sensibilidad

Cuando se utiliza la distribución poblacional estimada en Marchionni et al.⁽²⁹⁾ o de otros estudios, los resultados de la evaluación económica no son muy diferentes de los estimados en el caso base, como puede verse en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. -Resultados análisis sensibilidad con distribución poblacional Marchionni et al.

	Quimioterapia	Metástasis	AVAC	Δ AVAC	Coste	Δ Coste	ICER
AOL	4701	1132	16,71		8338,25		
Oncotype Alto	4182	847	17,09	0,38	11308,70	2970,45	7843,04
Oncotype Medio y Alto	5430	781	17,16	0,07	11807,40	498,70	7105,80

Cuando se ha utilizado la distribución de pacientes media de los estudios indicados, los resultados de la evaluación económica pasan a ser los mostrados en la tabla 7. Se observa *que cuanto menor sea el porcentaje de población de alto riesgo según el test genético, más desfavorable son los resultados de eficiencia para dicho test. A menor proporción de pacientes catalogados como de alto riesgo, la eficacia del test disminuye.*

Tabla 7. -Resultados análisis sensibilidad con distribución poblacional media estudios.

	Quimioterapia	Metástasis	AVAC	Δ AVAC	Coste	Δ Coste	ICER
AOL	5926	968	16,90		8821,02		
Oncotype Alto	2842	894	17,05	0,14	10771,61	1950,59	14381,71
Oncotype Medio y Alto	5089	775	17,17	0,13	11669,14	897,52	7105,80

Como era previsible, a más tiempo que se prolonguen los beneficios de aplicar quimioterapia en los pacientes adecuados, más eficiente será la utilización del test genético para guiar el uso de quimioterapia tras 6 meses de terapia con tamoxifeno.

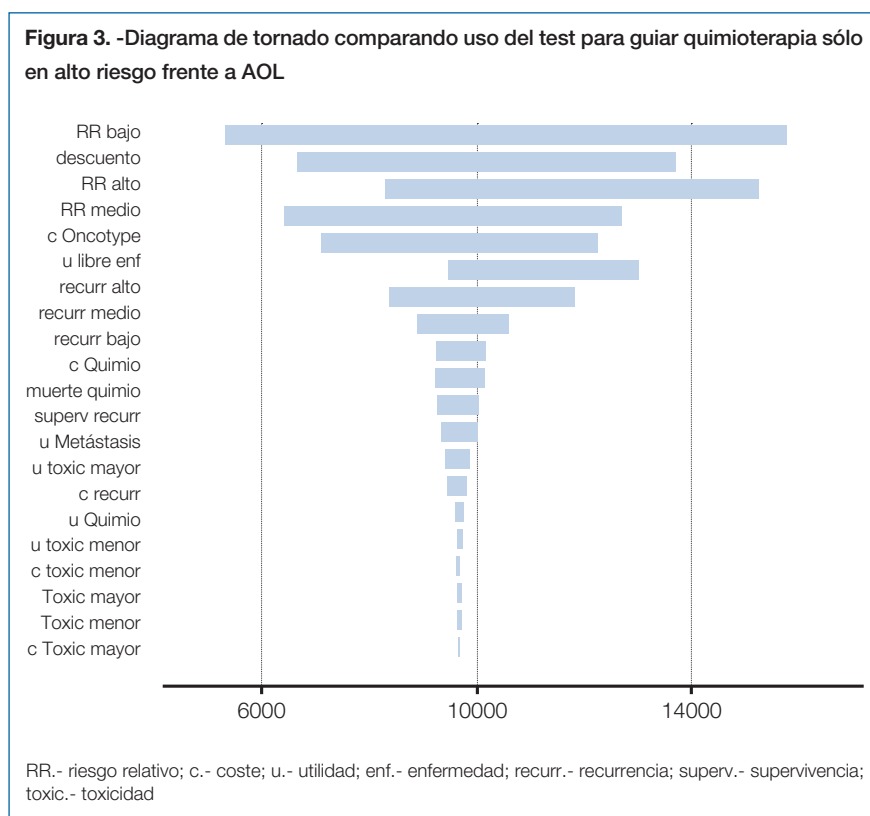
Tabla 8. -Resultado análisis sensibilidad efecto de la protección 15 años.

	Quimioterapia	Metástasis	AVAC	Δ AVAC	Coste	Δ Coste	ICER
AOL	6340	1497	16,45		9061,59		
Oncotype Alto	4706	1253	16,76	0,31	11580,11	2518,52	8183,93
Oncotype Medio y Alto	6078	1152	16,86	0,10	12124,24	544,13	5485,03

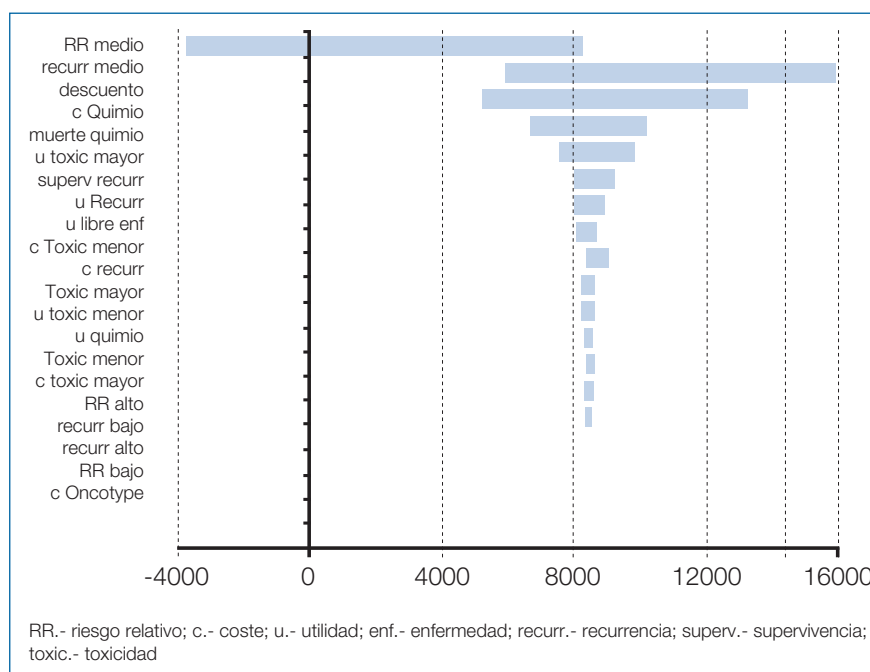
Tabla 9. -Resultado análisis sensibilidad efecto de la protección 20 años.

	Quimioterapia	Metástasis	AVAC	Δ AVAC	Coste	Δ Coste	ICER
AOL	6340	1886	16,26		9134,26		
Oncotype Alto	4706	1599	16,59	0,33	11644,82	2510,56	7619,65
Oncotype Medio y Alto	6078	1474	16,70	0,11	12184,55	539,73	4856,69

En la evaluación de la alternativa de guiar el uso de quimioterapia en pacientes exclusivamente de alto riesgo según el resultado del test genético, frente a guiarlo con el uso de los criterios clínicos establecidos por AO, ninguna de las variables incluidas en el modelo influye de manera determinante en el resultado de la evaluación económica. Las variables con mayor influencia cuantitativa sobre dicho resultado son el riesgo relativo de sufrir recurrencia de la enfermedad usando quimioterapia frente a no utilizarla en pacientes de riesgo bajo de recurrencia según el test genético, la tasa de descuento y ese mismo riesgo relativo en pacientes de riesgo alto e intermedio. En ningún caso la razón coste-efectividad incremental desciende de 5.000, ni supera los 17.000 € por año de vida ajustado por calidad. Figura 3.



Por el contrario, en la comparación entre indicar quimioterapia a los individuos cuyo resultado para el test sea de riesgo intermedio o alto, frente a sólo en aquellos con riesgo alto, la variable que modifica sustancialmente el resultado de la evaluación económica, como es lógico, es el riesgo relativo de recurrencia tras quimioterapia en pacientes con riesgo intermedio. Como en este grupo no se encontró que el beneficio de la quimioterapia fuera estadísticamente significativo (IC95% de 0,24 a 1,59), cuando nos situamos en la parte del intervalo superior a la unidad, la opción de tratar con quimioterapia a pacientes de riesgo intermedio y alto pasa a ser dominada por la opción de tratar sólo a pacientes con riesgo alto. El resto de parámetros mantienen la razón coste-efectividad incremental entre 4.000 y 13.000 € por año de vida ajustado por calidad.



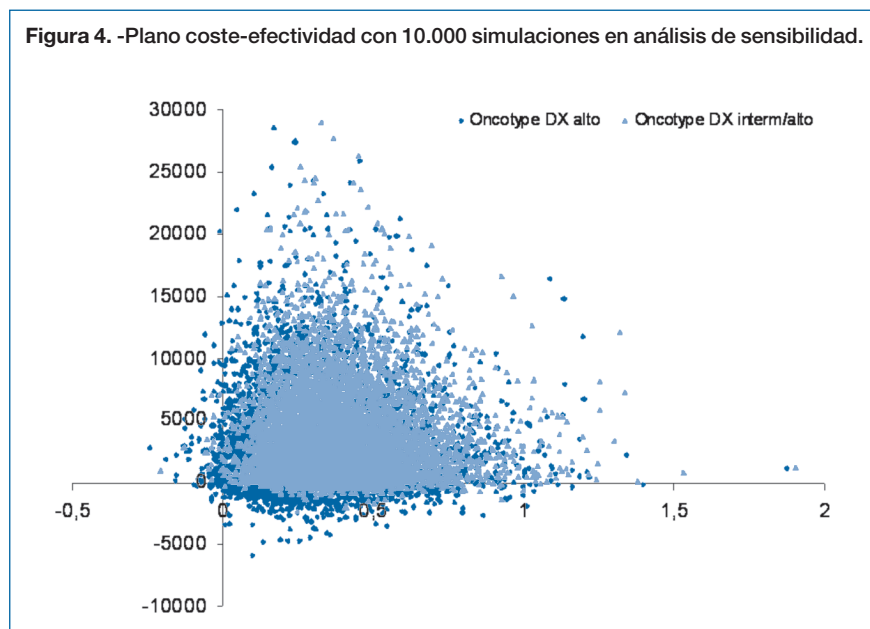
En la exploración de los costes, el precio del test debería disminuir prácticamente un 80%, desde los 3.200 a unos 750 €, para que la opción de realizar el test fuera más eficaz y de coste inferior a determinar el riesgo con AO. En sentido contrario si el coste de la prueba aumenta hasta 6.000 €, lo cual puede influir en que las pruebas no válidas sean elevadas, el test superaría la frontera de los 20.000 € por año de vida ajustados por calidad.

Para el coste de la quimioterapia, si se eleva hasta los 19.000 € por tratamiento completo, también el test se convierte en alternativa dominante.

Por el contrario, aunque el tratamiento completo de quimioterapia tuviera un coste cero, el test no superaría la frontera de eficiencia considerada.

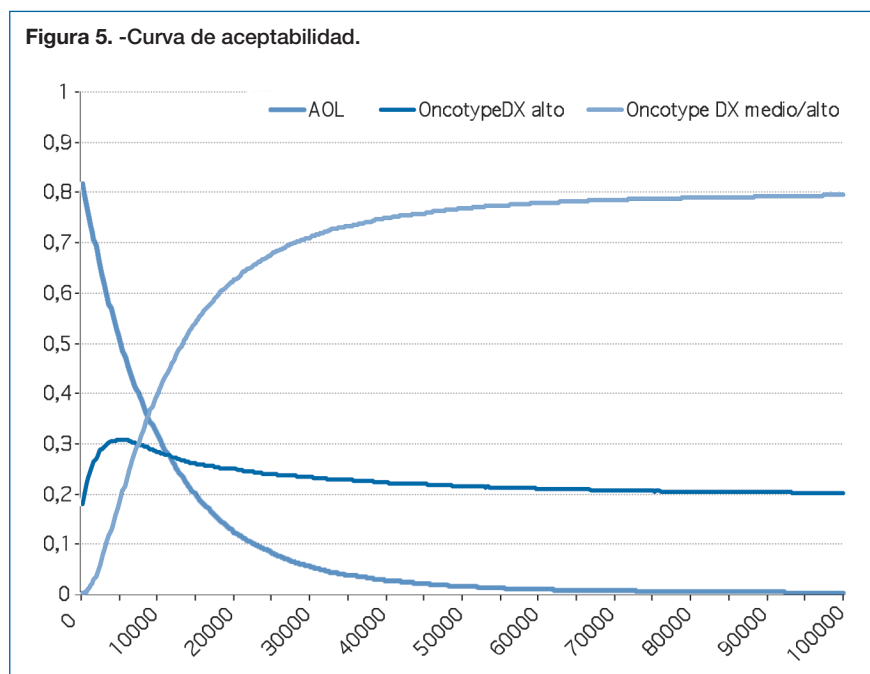
Como cualquiera de los escenarios propuestos para los costes resulta bastante improbable, se ha analizado la acción conjunta de ambos costes de forma que se favorezcan los resultados de eficiencia del test. Esta combinación se da con una reducción del coste del test genético del 25%, hasta 2.400 € y el coste del tratamiento completo de quimioterapia de 14.000 €, lo que implica que multiplique por 4 el coste considerado.

El análisis de sensibilidad probabilístico da como resultado dos nubes de puntos prácticamente superpuestas, cuando se comparan las dos estrategias a utilizar con el test genético frente a la estrategia inicial de no disponer del mismo, como se aprecia en la figura siguiente. La mayoría de las simulaciones se ubican en la sección del plano que representa que las alternativas evaluadas son más efectivas y de mayor coste que la previamente disponible (Adjuvant! Online).



Estas simulaciones se transforman en la curva de aceptabilidad que se presenta a continuación, donde puede observarse que a partir de una disposición a pagar de 10.000 euros por AVAC, indicar quimioterapia a los pacientes con riesgo medio o alto según Oncotype DX se convierte en la mejor alternativa. Con una probabilidad del 60% de serlo para una

disposición a pagar de 20.000 €/AVAC y del 70% para 30.000 €/AVAC. La segunda opción con más posibilidad de ser la mejor es indicar quimioterapia exclusivamente a pacientes de alto riesgo, según el resultado de Oncotype DX.



Conclusiones

A modo de conclusión se puede decir que si los resultados obtenidos en los estudios realizados hasta la fecha se pueden obtener en la práctica clínica habitual, la opción de guiar el tratamiento con quimioterapia en las pacientes operadas de cáncer de mama en estadios iniciales, mediante el uso del test genético Oncotype DX es una alternativa eficiente al uso de los criterios clínicos convencionales. Para decidir si la quimioterapia debe indicarse a los pacientes puntuadas con riesgo intermedio es necesario que el resultado en ese subgrupo de pacientes se establezca de forma más precisa.

Se ha realizado un modelo de evaluación económica para evaluar la alternativa de guiar el tratamiento con quimioterapia mediante las pruebas genéticas en pacientes con cáncer de mama, comparándolo con la utilización de criterios clínicos. En el desarrollo de este modelo se ha atendido a los criterios de buena práctica de la Sociedad Internacional de Farmacoconomía y Evaluación de Resultados (ISPOR) indicados por Winstein et al.⁽³⁵⁾.

Para que la evaluación sea lo más útil posible a los decisores de nuestro país, se han utilizado los datos nacionales siempre que han estado disponibles. Por ello, la distribución de pacientes según su grado de riesgo en los distintos criterios, se ha basado en el único estudio encontrado a nivel español⁽²⁴⁾, que sin embargo es una distribución bastante diferente de otros estudios publicados^(15, 17, 24, 25, 30) previamente. El estudio de Espinosa et al.⁽²⁴⁾ tiene un tamaño muestral inferior a otros. Por ello se ha evaluado cómo afectaría al resultado otra distribución entre los riesgos de los pacientes. Estas variaciones no afectan de manera significativa a los resultados.

El modelo desarrollado necesita información para su ejecución, que hasta el momento de la realización del presente informe sólo estaba disponible para uno de los test genéticos comercializados (Oncotype DX). Esto es una limitación al presente trabajo. Sin embargo, en el momento en que esté disponible la información para otros test comercializados (Mammaprint) o datos sobre test que se desarrollen en el futuro, dicha información podrá incluirse en nuestra evaluación y por tanto se podrán comparar resultados.

Para Oncotype DX, hemos evaluado dos opciones, indicar quimioterapia para los pacientes con resultado de ER en dicho test superior a 30, o bien indicarla para las pacientes con puntuación de riesgo superior a 18.

Con todas estas consideraciones el resultado de nuestra evaluación indica que para la disponibilidad a pagar comúnmente aceptada en nuestro país^(31, 32), la mejor opción es indicar la quimioterapia en función del resultado del test genético, cuando la puntuación de riesgo sea superior a 18. Nuestro resultado no es tan favorable al test como los de evaluaciones previas^(19, 22),

que indicaban que dicho test era más eficaz y además ahorra recursos al sistema de salud de EE.UU. Se parece más al resultado obtenido por otra evaluación previa⁽¹³⁾, realizada en Canadá.

Sin embargo estos resultados están afectados por las asunciones utilizadas en el modelo. En primer lugar, el estudio español en que nos hemos basado⁽²⁴⁾, utiliza una puntuación de corte para indicar quimioterapia con Adjuvant! Online en el 5%, mientras que en otros estudios ese punto se indica en el 10%.

En segundo lugar, los beneficios de la quimioterapia obtenidos del estudio de Paik et al.⁽¹⁷⁾, para los grupos de riesgo bajo e intermedio, no son significativos. A pesar de ello la utilización del estimador puntual obtenido para el riesgo relativo, hace que los resultados estén sesgados a favor de dar quimioterapia en pacientes de riesgo intermedio. Una mayor precisión en el cálculo de este estimador, a medida que se vaya teniendo mayor tamaño muestral, hará que el resultado de la evaluación económica también sea más fiable.

Otro aspecto a considerar es que el coste del tratamiento quimioterápico se ha obtenido de un estudio español⁽²⁶⁾, que estaba realizado en el año 2004. En la medida que el régimen de quimioterapia haya evolucionado desde entonces, nuestros resultados cambiarán y se adaptarán a las nuevas terapias y sus nuevos costes.

En relación a la evidencia encontrada, ninguno de los estudios evalúa la eficiencia de la prueba en el entorno sanitario español. Cabe destacar la selección de mujeres con nódulos linfáticos positivos en tres de los estudios, población no tenida en cuenta hasta la fecha en los análisis económicos. En general, la conclusión de los distintos estudios coincide en que el test Oncotype DX es una opción eficiente desde el punto de vista de la evaluación en mujeres con N-. Ello es debido primordialmente a la mejora en la calidad de vida producida al evitar la quimioterapia y sus efectos secundarios en aquellos pacientes que obtienen un valor de escala de recurrencia bajo a través de la prueba, y por tanto, con bajo riesgo de sufrir recurrencias. En cuanto a los tres estudios que incluyen mujeres con nódulos implicados, los resultados encontrados son dispares. En el trabajo de Kondo et al.⁽¹⁶⁾, los autores consideran la inclusión del test en el sistema sanitario japonés una opción eficiente incluso para mujeres N+ aunque los resultados para éstas últimas muestran un beneficio de sólo 0,47. Vanderlaan et al.⁽¹⁸⁾ también asocian el uso del Oncotype DX con un ahorro en costes, aunque sería necesaria una confirmación de los resultados. Sin embargo, Hall et al.⁽¹⁴⁾ y dentro del entorno sanitario británico, consideran que se necesitan resultados a largo plazo de al menos 20 años para poder estimar un coste estable al incluir el test en el sistema sanitario. Aunque la probabilidad de que el Oncotype DX sea coste-efectivo es de 0,61 con una disponibilidad a pagar de 30.000 £ de

valor umbral por AVAC, las diferencias fueron pequeñas en cuanto a calidad de vida obtenida entre la opción tradicional de dar quimioterapia frente a la opción del test, lo cual genera incertidumbre en los autores a la hora de considerar el test como eficiente.

Cabe destacar que el análisis en cada uno de los estudios es incompleto al no contemplar el análisis de los costes indirectos derivados por el uso de la prueba.

En cuanto a la evidencia encontrada, se necesitan más estudios que comparen resultados entre distintos test especialmente en nuestro entorno sanitario, así como estudios más a largo plazo para estimar los costes implicados de forma más efectiva. Estudios que incluyan pacientes con distintos rangos de edad, principalmente mujeres jóvenes ya que normalmente los estudios toman como muestra a pacientes en torno a los 60 años.

Abreviaturas

AO: Adjuvant! Online

AVAC: Años de vida ajustados por calidad

ER: Escala de recurrencia

GRD: Grupos relacionados por el diagnóstico

HER2+: Expresión positiva del oncogen HER2

HER2-: Expresión negativa del oncogen HER2

ICER: Ratio coste-efectividad incremental

ISPOR: Sociedad Internacional de Farmacoeconomía y Evaluación de Resultados

LH: Hormona luteinizante

N+: Nódulos linfáticos positivos

N-: Nódulos linfáticos negativos

NHS: National Health Service

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

PSA: Análisis probabilístico de sensibilidad

RE+: Receptor de estrógenos positivo

RE- : Receptor de estrógenos negativo

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

EMBASE

from: 2010 to: 2012
#11.1 AND #11.4

'breast cancer'/de AND ('genetic screening'/de OR 'gene expression'/de OR 'gene expression profiling'/de OR amplichip OR 'oncotype dx' OR mammaprint OR ('gene expression profiling' AND test)) NOT 'animal'/de NOT 'tumor cell culture'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) NOT ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim) AND [2010-2012]/py AND 'economic evaluation'/exp OR 'sensitivity analysis'/de OR cost:ab,ti OR 'health care cost'/exp OR economic:ab,ti

(47 resultados)

'breast cancer'/de AND ('genetic screening'/de OR 'gene expression'/de OR 'gene expression profiling'/de OR amplichip OR "oncotype dx" OR mammaprint R ('gene expression profiling' AND test)) NOT 'animal'/de NOT 'tumor cell culture'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) NOT ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim) AND [2010-2012]/py AND 'economic evaluation'/exp OR cost:ab,ti OR 'health care cost'/exp

(28 resultados)

PUBMED

from: 2010 to: 2012

(((((“Breast Neoplasms”[Mesh] AND (“Genetic Testing”[Mesh] OR “Gene Expression”[Mesh] OR “Genetic Predisposition to Disease”[Mesh] OR “Gene Expression Profiling”[Mesh] OR “Amplchip” OR “oncotype dx” OR “mammaprint” OR (“gene expression profiling” AND SAME test*[Title/Abstract]))) NOT ((Review of reported cases[Publication Type]) OR Review, multicase[Publication Type] OR “Letter”[Publication Type] OR “Historical Article”[Publication Type] OR Case report[Title/Abstract] AND (“2010”[Publication Date] : “2012”[Publication Date]))) AND (“Health Care Costs”[Mesh] OR “economic evaluation” OR “sensitivity analysis” OR cost OR economic)

((“Breast Neoplasms”[Mesh] AND (“Genetic Testing”[Mesh] OR “Gene Expression”[Mesh] OR “Genetic Predisposition to Disease”[Mesh] OR “Gene Expression Profiling”[Mesh] OR “Amplchip” OR “oncotype dx” OR “mammaprint” OR (“gene expression profiling” SAME test*[Title/Abstract]))) AND (“Health Care Costs”[Mesh] OR “economic evaluation” OR “sensitivity analysis” OR cost OR economic) AND (“2010”[Publication Date] : “2012”[Publication Date])) NOT (“Review of reported cases”[Publication Type] OR “Review, multicase”[Publication Type] OR “Letter”[Publication Type] OR “Historical Article”[Publication Type] OR “Case report”[Title/Abstract])

(330 resultados)

“Breast Neoplasms”[Mesh] AND (“Genetic Testing”[Mesh] OR “Gene Expression”[Mesh] OR “Genetic Predisposition to Disease”[Mesh] OR “Gene Expression Profiling”[Mesh] OR “Amplchip” OR “oncotype dx” OR “mammaprint” OR (“gene expression profiling” SAME test*[Title/Abstract])) AND

(“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh] OR “Randomized Controlled Trial”[Publication Type] OR “Random Allocation”[Mesh] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR “Single-Blind Method”[Mesh] OR “Clinical Trial”[Publication Type] OR “Clinical Trials as Topic”[Mesh] OR (clinic\$ adj trial\$1) OR (singl\$ OR doubl\$ OR treb\$ OR tripl\$ SAME (blind\$3 OR mask\$3)) AND Title/Abstract)) OR (“Placebos”[Mesh]) OR (Placebo\$[Title/Abstract]) OR (Randomly allocated[Title/Abstract]) OR ((allocated adj2 random) AND Title/Abstract))

NOT (Review of reported cases[Publication Type]) OR Review, multicase[Publication Type] OR “Letter”[Publication Type] OR “Historical Article”[Publication Type] OR Case report[Title/Abstract]) AND (“2010”[Publication Date] : “2012”[Publication Date])

(57 resultados)

CRD

from: 2010 to: 2012

1	MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES	985
2	MeSH DESCRIPTOR Genetic Screening EXPLODE ALL TREES	139
3	MeSH DESCRIPTOR Gene Expression EXPLODE ALL TREES	4
4	MeSH DESCRIPTOR Gene Expression Profiling	22
5	(amplichip) OR ('oncotype dx') OR (mammaprint)	15
6	('gene expression profiling') AND (test)	8
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	175
8	#1 AND #7	40

(5 resultados)

COCHRANE PLUS

from: 2010 to: 2012

1	AMPLICHIP OR ONCOTYPE OR MAMMAPRINT	2
2	"BREAST CANCER" OR "BREAST NEOPLASMS"	12570
3	"GENE EXPRESSION PROFILING" AND TEST	16
4	"GENETIC SCREENING" OR "GENE EXPRESSION" OR "GENE EXPRESSION PROFILING"	1418
5	#1 OR #3 OR #4	1419
6	#2 AND #5	167
7	("ECONOMIC EVALUATION" OR "SENSITIVITY ANALYSIS" OR COST OR "HEALTH CARE COST" OR ECONOMIC):TA	35031
8	#6 AND #7	26
9	#6 AND #7 [2010 - 2012]	0

(0 resultados)

TRIPDATABASE

from: 2010 to: 2012

(breast cancer) (AMPLICHIP or ONCOTYPE or MAMMAPRINT)
(7 Revisiones Sistemáticas, 3 Guías de Práctica Clínica)

Anexo 2. Tablas

Las características principales de los estudios incluidos se pueden consultar en las siguientes tablas:

Tabla 1. Características de diseño de los estudios incluidos

Estudio	Base	Análisis	País	Comparadores	Perspectiva
Hall 2011	Modelo Markov	Coste-utilidad	Reino Unido	Guías del NICE	Pagador
Kondo 2011	Modelo Markov	Coste-efectividad	Japón	Criterios St. Gallen 2009	Sociedad
Vanderlaan 2011	Modelo	Coste-efectividad	EE.UU.	Guías del NCCN	Pagador
Hornberger 2010	Modelo Markov	Coste-utilidad	EE.UU.	Guías de uso habitual	Sociedad
Hornberger 2011	Modelo Markov	Coste-utilidad	EE.UU.	Guías de uso habitual	Pagador

Tabla 2. Resumen de los resultados principales de los estudios incluidos

Estudio	Horizonte temporal	Beneficios (AVAC)	Costes (paciente y año)	ICER
Hall 2011	Resto vida	0,16	Oncotype DX: ¿? Terapia endocrina: ¿? Quimioterapia: 6.243 £	5.529 £/AVAC
Kondo 2011	10 años	Mujeres N-: 0,63 Mujeres N-/+ : 0,47	Oncotype DX: 4.500 \$ Terapia endocrina: 5.346 \$ Quimioterapia: 3.430 \$ Trastuzumab: 31.051 \$	Mujeres N-: 3.848 \$/AVAC Mujeres N-/+ : 5.685 \$/AVAC
Vanderlaan 2011	30 años	0,127	Oncotype DX: 3.975 \$ (Julio de 2009) Quimioterapia: 2.267\$ Efectos adversos por quimioterapia: 1.365 \$/ Soporte vital: 727 \$ Recurrencias: 0 \$	<20.000 \$/AVAC
Hornberger 2010	Resto vida	0,2	Oncotype DX: --- Quimioterapia: 2.099 \$ Efectos adversos: 1.049\$ Soporte vital: 902 \$ Recurrencias: 230 \$	
Hornberger 2011	Resto vida	0,134 por evitar complicaciones de quimioterapia 0,027 en prevenir recurrencia 0,076 por evitar cáncer secundario	Oncotype DX: 3.975 \$ Quimioterapia: 1.885 \$ Soporte vital: 2.578 \$ Efectos adversos: 472 \$ Recurrencias: 199 \$	

Bibliografía

- 1- Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess.* 2010; 10(23): 1-57.
- 2- GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide [base de datos en Internet]. Lyon: IARC; [acceso 4 de diciembre 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>.
- 3- Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollan M, López Abente G. La situación del cáncer en España. 1975-2006.
- 4- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of Oncology.* 2010; 21 (Suppl 3): iii30-iii36.
- 5- Ugarte MD, Goicoa T, Etxebarria J, Militino AF, Pollán M. Age-specific spatio temporal patterns of female breast cancer mortality in Spain (1975-2005). *Ann Epidemiol.* 2010; 20(12):906-16.
- 6- F. Cardoso, L. Fallowfield, A. Costa, M. Castiglione, E. Senkus. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2010; 22 (Suppl 6): vi25-vi30.
- 7- Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions, Glossary, pag. 17. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126957.pdf>.
- 8- Committee for proprietary medicinal products (CPMP). EMA/CPMP/3070/01. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003889.pdf.
- 9- Consulta pública sobre supervisión de pruebas genéticas. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing (SACGT). National Institutes of Health. Bethesda. Disponible en: <http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt.htm>

- 10- Escalona S, Callejo D, Blasco JA. Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y depresión. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 09/04.
- 11- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. Oxford:Oxford University Press; 1997.
- 12- Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. UsersGuides to The Medical Literature. *JAMA* 1997; 277; 1552-57.
- 13- Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist*. 2010; 15 (5):457-65.
- 14- Hall PS, McCabe C, Stein RC, Cameron D. Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(1):56-66.
- 15- Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1):55-65.
- 16- Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 127(3):739-49.
- 17- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(23):3726-34.
- 18- Vanderlaan BF, Broder MS, Chang EY, Oratz R, Bentley TG. Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2011; 17(7):455-64.

- 19- Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2005; 11(5):313-24.
- 20- Hornberger J, Lyman GH, Chien R. Economic implications of 21-gene recurrence score assay: US multicenter experience [letter to Editor]. *J Clin Oncol*. 2010; 28(22):e382.
- 21- Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10):1671-6.
- 22- Hornberger J, Chien R, Krebs K, Hochheiser L. US insurance program's experience with a multigene assay for early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2011; 17(5 Spec No):e194-202.
- 23- Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer*. 2007; 109(6):1011-8.
- 24- Espinosa E, Sánchez-Navarro I, Gámez-Pozo A, Marin AP, Hardisson D, Madero R et al. Comparison of prognostic gene profiles using qRT-PCR in paraffin samples: a retrospective study in patients with early breast cancer. *PLoS One*. 2009; 15; 4(6):e5911.
- 25- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(27):2817-26.
- 26- Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GE-DEFO). Estudio transversal del tratamiento del cáncer de mama en España. *Farm Hosp*. 2008; 32(3):139-47.
- 27- Orden 629/2009, de 31 de agosto, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid. *BOCM* 215, de 10 de septiembre de 2009: 15-35.

- 28- Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, Alba E, García-Saenz JA, Corominas JM et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jun 6.
- 29- Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008; 148 (5):358-69.
- 30- Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, Edge SB, Thorat MA, Sledge GW et al. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126(3):797-802.
- 31- Sacristan JA, Oliva J, del LJ et al. What is an efficient health technology in Spain?. *Gac Sanit.* 2002; 16:334-343.
- 32- Ortún V. 30.000 euros por AVAC. *Economía y Salud* 2004, nº 49: 1-2.
- 33- Briggs AH. Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16: 551-61.
- 34- Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: Drummond M, McGuire A, eds. *Economic Evaluation in Health Care.* 2001; Oxford: Oxford University Press.
- 35- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health.* 2003;6: 9-17.

