

Reflexiones y conclusiones generales

A fin de poner en práctica los resultados obtenidos por el Grupo para la Evaluación Económica de la Medicina Individualizada (GEEMI), se llevó a cabo una sesión de aplicación conjunta de todo el grupo, consistente en dos ejercicios: 1) la revisión crítica de un artículo publicado; y 2) la elaboración de una propuesta de estudio de evaluación económica basado en un ensayo clínico.

El artículo objeto de la revisión crítica fue: *Van den Akker-van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. Pharmacogenomics 2006; 7 (5).*

A fin de facilitar la revisión sistemática del artículo, se elaboró una lista de chequeo (Anexo 1) y se indicó a los participantes que se centrasen en aquellos puntos en los que tuviesen una mayor experiencia y mayores conocimientos para aportar sus críticas y sugerencias (Anexo 2).

El segundo ejercicio consistió en elaborar una propuesta de estudio de evaluación económica para justificar la financiación pública del tratamiento combinado trastuzumab-docetaxel, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, sobre la base del artículo: *Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-74.*

Para estructurar el ejercicio se facilitó una lista de aspectos clave en el diseño de una evaluación económica (Anexo 3). Asimismo, se completó la documentación con datos comparativos del test y de las estrategias de tratamiento, y con un artículo sobre los costes del cáncer de mama. Los participantes debían preparar individualmente los dos ejercicios y enviar a la secretaría sus respuestas y sugerencias, que fueron discutidas posteriormente en la última reunión del grupo el 2 de diciembre de 2008.

Sobre la base de la discusión generada a partir de ambos supuestos prácticos, se exponen a continuación las reflexiones y las conclusiones generales del trabajo del grupo.

En la revisión del primer artículo la mayor parte de las críticas se centraron en los supuestos clínicos más que en la metodología económica del análisis. Es un punto de vista relevante a efectos tanto del diseño como de la valoración de futuros estudios de evaluación económica en Oncofarmacogenómica y en otras áreas de alta complejidad técnica, pues pone en evidencia que son necesarios equipos multidisciplinares que se complementen en el conocimiento y en la capacidad de análisis crítico de

todos los aspectos que integran la evaluación económica de las tecnologías sanitarias (cabe añadir que no sólo los clínicos desconocen los conceptos de la evaluación económica, sino que los economistas carecen de los conocimientos clínicos claves para realizarla con rigor; es necesaria una colaboración más estrecha).

Respecto a los problemas de la Farmacogenómica, se mencionó:

- Es precisa una mayor formación en Farmacogenómica de los clínicos, imprescindible para su aportación a los estudios de evaluación económica en este campo. En muchos casos existe desconexión con la parte clínica: los clínicos desconocen los conceptos que se están manejando.
- Habrá test que no serán de utilidad para los fármacos que se han desarrollado anteriormente.
- Los nuevos fármacos deberían incluir en su desarrollo clínico el estudio de sus marcadores correspondientes, aunque se señala que no será fácil encontrar marcadores para todos los nuevos fármacos y, en algunos casos, no llegarán a encontrarse.

Sin embargo, podría ser beneficioso desde el punto de vista clínico que se dispusiera de los fármacos lo antes posible, ya que en muchos casos la eficacia estará avallada por la evidencia molecular, más que por la estadística (se augura que en el futuro y en muchas patologías las n de los estudios serán muy pequeñas).

En cuanto a la evaluación económica de la Farmacogenómica en el área del cáncer, se concluyó:

- Los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) son una medida razonable de beneficio en este ámbito y una alternativa podría ser la supervivencia (efectividad).
- Parece que la sociedad está dispuesta a aceptar un umbral de coste-efectividad más elevado en los tratamientos de determinadas patologías como las oncológicas o las enfermedades raras. A fin de determinar un umbral adecuado, se podrían explorar las preferencias de la sociedad mediante métodos empíricos, encuestas, que permitiesen cuantificar de forma objetiva y transparente dichas preferencias y fijar los umbrales a distintos niveles a efectos de financiación de las correspondientes tecnologías.
- Además del coste por AVAC, en esta área se debería considerar el impacto social y familiar de la en-

fermedad, así como la trascendencia de la adquisición del conocimiento científico.

- No obstante, hubo acuerdo en los análisis utilizados para determinar precio y financiación: se deberían cuantificar los beneficios de la innovación para los pacientes que van a recibirlos, pero no los efectos indirectos sobre la innovación en general o los beneficios potenciales para pacientes futuros.
- Los gestores y los economistas de la salud deberían esforzarse en transmitir de manera más eficaz al conjunto de los clínicos la traslación en valor de sus propuestas de evaluación.

En cuanto a posibles alternativas y mecanismos complementarios a la evaluación económica para establecer prioridades, subgrupos de pacientes, precio, reembolso de tratamientos, etc., se propuso:

- Considerar la posibilidad de identificar y tratar o no a grupos de pacientes de distintas características en función de resultados de coste-efectividad específicos.
- Valorar la equidad y la accesibilidad. También las preferencias sociales y la regla del rescate.
- Considerar el cáncer como una enfermedad catastrófica por todos los costes asociados.
- Estimar la viabilidad de aplicar acuerdos de riesgo compartido en lugar de tomar decisiones dicotómicas (financiar o no financiar).
- Avanzar hacia una medicina personalizada que signifique la clara identificación de grupos de

pacientes altamente vulnerables a través de test fiables antes de instaurar las terapias medicamentosas.

Lamentablemente, hoy por hoy y en España, estos debates no suelen tener resonancia en el estamento decisor público. Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias cuentan con poco apoyo explícito y sus roles no están claramente definidos.

- Priorizar de manera más explícita las prestaciones que constituyen la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. La previsible coparticipación económica del usuario en algunas prestaciones ante el imparable crecimiento del gasto sanitario (muy por encima del crecimiento del PIB) hará que, posiblemente, las herramientas disponibles para estudiar la eficacia de las nuevas tecnologías se utilicen más y reciban una mayor atención por parte de los decisores sanitarios públicos.
- Mejorar y fomentar los registros de enfermedades con gran impacto social, como el cáncer, de tal forma que se disponga de una mejor información sobre costes y beneficios de las nuevas tecnologías que se incorporen en este ámbito.
- Otorgar transparencia a los análisis de evaluación económica y al conocimiento explícito del impacto personal, familiar y social de la enfermedad; ello ayudará a decidir mejor qué financiar y por qué.

Anexo 1

Lista de chequeo para estudios de evaluación económica en Farmacogenética

CUESTIONES GENERALES

Adaptación de Joan Rovira de Sacristán JA, Soto J, Galende I. *Evaluation of Pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist. Ann Pharmacother* 1993; 27: 1126-33

Definición del objetivo del estudio

- ¿Existe una pregunta bien definida y susceptible de ser contestada por el análisis?
- ¿Se especifica claramente la perspectiva (sociedad, paciente, hospital, etc.)? ¿Está justificada en función de la pregunta planteada?
- ¿Se sitúa el estudio en el contexto de una decisión concreta?

Enfoque metodológico y diseño del estudio

- ¿Es adecuado el tipo de análisis empleado (coste-beneficio, coste-efectividad, coste-utilidad, minimización de costes, etc.)?
- En el caso de que el análisis económico sea parte de —o se base en— un ensayo clínico o un metaanálisis, ¿es adecuada la selección de la muestra para los objetivos de la evaluación económica?
- ¿Se especifica y es adecuado el tipo de pacientes elegido?
- ¿Se especifican adecuadamente los criterios diagnósticos?
- ¿Es objetiva y relevante la variable principal de valoración (*end point*)?
- ¿Son adecuados los métodos estadísticos empleados?
- ¿Se realiza análisis por intención de tratar?
- ¿Se describen adecuadamente y se utilizan correctamente los estudios originales para diseñar el análisis de evaluación económica?
- Si se emplea un modelo para extrapolar los resultados, ¿está descrito de forma clara y transparente?

Selección y descripción de las alternativas

- ¿Se consideran todas las alternativas relevantes?
- ¿Se describe adecuadamente cada alternativa, es decir, qué se le hace a quién en cada momento, qué recursos se le aplican?
- ¿Se incluye el tratamiento más comúnmente utilizado o el que sustituirá al nuevo fármaco? ¿El más coste-efectivo? ¿Se analiza o se debería analizar la opción de “no hacer nada”?
- ¿Se administran las dosis adecuadas, especificadas en los prospectos?
- ¿Los tratamientos son reproducibles (dosis, intervalo, duración, etc.)?

Medida de los beneficios

- ¿Es/son adecuada/s la/s variable/s o indicador/es de beneficios seleccionado/s?
- Si se emplean variables intermedias, ¿son representativas del beneficio final?
- ¿Se establecen de forma adecuada los datos de efectividad de las alternativas?
- ¿Es válida y creíble la estimación de los beneficios realizada en el estudio a partir de los resultados del ensayo clínico?
- ¿Se han efectuado los ajustes necesarios para estimar la efectividad, es decir, los beneficios que se obtendrán en una situación de práctica normal?
- ¿Se tienen en cuenta los costes derivados del ensayo que difieren de aquéllos de la práctica normal?

Medida de los costes

- ¿Es adecuada la medida (en unidades específicas) y la valoración (en unidades monetarias) de los costes en función de la perspectiva?
- Si la información sobre utilización de recursos se ha obtenido de un estudio experimental controlado, ¿se han realizado los ajustes necesarios para estimar los costes que se producirán en una situación de práctica normal?

Dimensión temporal del análisis

- ¿El horizonte temporal del análisis es lo suficientemente largo como para incorporar todos los costes y beneficios de las alternativas?
- ¿La duración de los estudios primarios (por ejemplo, del ensayo clínico) en que se basa el análisis es suficiente para extrapolar los resultados al horizonte temporal elegido?
- ¿Se actualizan los costes y beneficios futuros?

Análisis de los resultados

- ¿Se realiza un análisis incremental?
- ¿Se presentan o deberían presentarse resultados para distintos grupos de población en el caso de que existan diferencias relevantes en cuanto a costes o beneficios?
- ¿Se exponen por separado las unidades de recursos y los costes unitarios? ¿Se analizan los costes y las consecuencias de los efectos adversos?
- ¿Se discuten los supuestos y las limitaciones del estudio?
- ¿Se efectúa un análisis de sensibilidad? ¿Se justifican los valores utilizados en dicho análisis?

Conclusiones

- ¿Responden a los objetivos del estudio y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?
- ¿Pueden extrapolarse a la práctica clínica diaria?
- ¿Son generalizables a contextos distintos al del estudio original?

PUNTOS ESPECÍFICOS EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE ESTRATEGIAS FARMACOGENÓMICAS

Fuente: *Flowers CR, Veenstra D. The role of cost-effectiveness in the era of pharmacogenomics. Pharmacoeconomics 2004*

1. ¿Se discute la prevalencia de la enfermedad y la frecuencia del polimorfismo genético?
2. ¿Se analizan los resultados (clínicos) característicos que se asocian a la enfermedad con y sin tratamiento, y de qué manera alteran la estrategia farmacogenómica?
3. ¿Se indica cuál es la sensibilidad, la especificidad y la precisión de la prueba genómica, y por qué se ha elegido frente a otras posibles pruebas alternativas para predecir la respuesta al medicamento?
4. ¿Cuán efectivas son las actuales estrategias de monitorización para prevenir efectos adversos severos y para predecir la respuesta al tratamiento?
5. ¿Existen y se describen posibles influencias significativas, metabólicas, ambientales o de otro tipo, sobre la respuesta al medicamento?
6. ¿Se considera el coste de la prueba genómica en el análisis de costes?

Anexo 2

Comentarios al artículo: *Van den Akker-van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe.*

Pharmacogenomics 2006; 7 (5)

Revisores: Federico Moscardó y Miguel Ángel Sanz

RESUMEN

En este estudio se realiza una evaluación coste-eficacia de la aplicación universal de una prueba molecular a una población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con el fin de modificar la actitud terapéutica en función del resultado. Los valores de las variables para el estudio, tanto económicas como clínicas, se obtienen de datos previos de la literatura y de opiniones de expertos de distintos países europeos. A partir de estos datos, se estima el comportamiento de dichas variables y se analizan los resultados en función de los valores que se van otorgando a las mismas.

El estudio parte de que el uso de 6-mercaptopurina (6MPT) genera una toxicidad mayor en pacientes con déficit en la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT). A dicha toxicidad le atribuye una mortalidad que oscila entre 1/1.000 y 1/10.000, y una incidencia en la alteración de la función de esta enzima en torno al 10%, en su mayoría correspondiente a pacientes heterocigotos. De acuerdo con los parámetros mencionados, analiza cómo la reducción de la dosis o la retirada de 6MPT en estos pacientes con déficit de actividad enzimática puede resultar coste-efectiva en términos de coste por año de vida ganado. Para ello asume también unos valores de expectativa de vida para los pacientes con LLA y analiza una muestra estimada de 100.000 pacientes diagnosticados de LLA.

De los resultados obtenidos, los autores concluyen que la aplicación de la prueba y la correspondiente modificación del tratamiento en función de la misma son coste-efectivas. Diversas variables afectarían a la cuantía del beneficio aportado, entre las que destaca la variación en las muertes tóxicas evitadas; si pasaran de 1/1.000 a 1/10.000, la prueba se hallaría al límite de dicho beneficio en términos de coste-eficacia.

COMENTARIOS AL ESTUDIO DESDE LA PERSPECTIVA DEL GRUPO DE TRABAJO

El estudio se basa fundamentalmente en estimaciones y las distintas actitudes posibles no son validadas en el contexto de un ensayo clínico. Ello parece que limita en exceso las conclusiones. Dejando de lado este aspecto inherente al propio diseño del trabajo, son oportunas las siguientes observaciones, que consideramos de especial relevancia a la hora de interpretar y extrapolar los resultados:

1. Los autores contemplan tan sólo un tipo de respuesta a la actitud adoptada como resultado del estudio molecular. Así, asumen que la alteración de la dosis de 6MPT en función de la actividad de TPMT resultaría en años de vida ganados al reducir las muertes relacionadas con la toxicidad de dicho fármaco. Sin embargo, en su hipótesis no manejan la probabilidad de que aumente el número de recidivas al llevar a cabo la modificación terapéutica. Esta opción debe considerarse siempre cuando un tratamiento se modifica. En tal caso, existen además datos que avalan que los resultados en términos de recidiva pueden verse alterados si se modifica la dosis de 6MPT. Un intento de ajustar la dosis en función de los metabolitos de 6MPT, como expresión de la actividad enzimática de TPMT, realizado en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado mostró que se asociaba a un mayor riesgo de recidiva. El ajuste de dosis en función de dichos parámetros resultó un factor independiente para la recidiva en un análisis multivariante cuando se enfrentaba a factores de conocido valor pronóstico. Así pues, debe considerarse la opción de empeorar los resultados en términos de riesgo de recidiva cuando se modifica el tratamiento.
2. El estudio sólo valora el aspecto negativo de ser heterocigoto para el gen de TPMT. Sin embargo, no tiene en cuenta que ser heterocigoto puede aportar un efecto positivo. En muchas ocasiones, eficacia en términos de respuesta y eficacia en términos de toxicidad siguen cursos paralelos. Existen datos que sugieren que los pacientes que sufren alteración en la actividad de TPMT y mayor toxicidad por 6MPT presentan un menor riesgo de recidiva. Incluso se ha sugerido la posibilidad contraria a la analizada, es decir, simular el efecto de los pacientes heterocigotos en pacientes homocigotos mediante el empleo de fármacos secundarios.

3. En el trabajo no se consideran alternativas al estudio molecular como, por ejemplo, el ajuste de dosis en función de los recuentos hematológicos. En un ensayo clínico aleatorizado esta opción se asoció a un menor riesgo de recidiva que el ajuste en función de los metabolitos de 6MPT, indicativos de la actividad de la enzima TPMT.
4. No se define claramente la actitud que se debe adoptar en función del resultado de la prueba molecular y se aborda bajo la genérica “reducción de dosis”. ¿Qué dosis tendría la mejor relación coste-eficacia?
5. En el modelo propuesto, que se basa en los años de vida ganados, el número de muertes tóxicas ahorradas tiene un impacto considerable sobre la relación coste-eficacia. De este modo, en función de los dos extremos barajados (1/1.000 o 1/10.000 muertes tóxicas), la relación coste-eficacia favorable se halla en peligro. Esta pérdida sería igual de manifiesta si el cambio de actitud sobre la base de la prueba diagnóstica supusiera un incremento en las muertes por recidiva. Demostrar la eficacia del cambio terapéutico en un contexto clínico real y no teórico puede resultar realmente complicado. Así, para una mortalidad global en torno al 25%, el aumento de un punto porcentual en las muertes por recidiva anularía probablemente la relación coste-eficacia favorable a la modificación terapéutica. No obstante, para afirmar con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,2 que esa diferencia de un 1%, de existir, no es significativa, haría falta una muestra de miles de pacientes. Éstos corresponderían al 10% de la población de la que deben ser extraídos, lo que supone multiplicar la muestra por diez para obtener el número de pacientes con LLA necesarios, sin tener en cuenta la estratificación por grupos pronóstico.

En el contexto del grupo de trabajo actual, el ejemplo presentado ilustra parte de los aspectos que se trataron en el capítulo “La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncohematología: cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario”. La medicina individualizada concebida como la elaboración de perfiles génicos de los pacientes para una mejor optimización de los tratamientos existentes, tal y como los autores del trabajo analizado sugieren, parece por el momento un objetivo muy lejano. Valga como ejemplo el uso de la propia 6MPT. Dicho fármaco fue lanzado al mercado en la década de 1960 y aún hoy no es posible establecer una valoración fiable de la utilidad del estudio del polimorfismo de TPMT. Esta visión cobra especial relevancia en el campo de la Oncohematología, donde la eficacia en términos de respuesta suele estar estrechamente relacionada con la supervivencia y donde la complejidad de los tratamientos hace muy difícil identificar los factores que determinan respuesta y toxicidad.

En la línea de lo expuesto anteriormente, son especialmente interesantes el conocimiento del “genoma de la neoplasia” y la aplicación de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica con los siguientes objetivos:

- Aumentar la eficacia antitumoral mediante el empleo de fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas concretas.
- Reducir la población expuesta al fármaco que no obtiene beneficio alguno del mismo, dirigiéndolo frente a dianas específicas.
- Validar los resultados de los ensayos como vía alternativa a los tamaños muestrales (asociación entre efecto clínico y efecto biológico), y facilitar la accesibilidad a nuevos tratamientos.

En nuestra opinión, la consecución de estos objetivos implica una mejor relación coste-eficacia en el tratamiento del cáncer.

Anexo 3

Puntos clave que se deben determinar en el diseño de un estudio de evaluación económica

- Objetivo del estudio.
- Pregunta o hipótesis de investigación.
- Opciones que se van a comparar.
- Tipo de análisis (ACE, ACU, AMC, ACB, etc.).
- Fuentes de evidencia (estudio basado o realizado como parte de un ensayo clínico controlado o pragmático, en un metaanálisis, etc.).
- Posible utilización de un modelo para extrapolar la evidencia disponible.
- Perspectiva del análisis.
- Indicador o indicadores de beneficios.
- Categorías de costes considerados.
- Horizonte temporal.
- Otros puntos generales y específicos de la evaluación económica de estrategias farmacogenómicas (véase Anexo 1).