

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía
Informe de Evaluación

**Evaluación de las prácticas y del coste-
efectividad de los tratamientos quimioterápicos
en pacientes oncológicos avanzados**

José Expósito Hernández

Jorge Hernández Magdalena

Amalia Fernández Feijóo

Eduardo Briones Pérez de la Blanca

Sevilla, febrero 2003

Informe 2 / 2003



Luis Montoto 89, 4ª Planta

41071 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)

Teléfono +34 955006838, Fax +34 955006845

Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41071 Sevilla

ESPAÑA – SPAIN

Director: José A. Valverde Albacete.

Evaluación de las prácticas y del coste-efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. / José Expósito Hernández. Jorge Hernández Magdalena. Amalia Fernández Feijóo, Eduardo Briones Pérez de la Blanca,. -- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2002.

ISBN: 84-932545-1-7

1. NEOPLASIAS / quimioterapia 2. AGENTES CITOSTÁTICOS / economía 3. ANÁLISIS COSTO-EFICIENCIA 4. ANDALUCÍA. I. EXPÓSITO HERNÁNDEZ José II. HERNÁNDEZ MAGDALENA Jorge III. FERNÁNDEZ FEIJÓO Amalia IV BRIONES PÉREZ DE LA BLANCA Eduardo V. ANDALUCÍA. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. (ed.)

Depósito legal: SE-2291/2003

ISBN: 84-932545-1-7

Imprime: TRAMA GESTIÓN

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.

Este documento puede ser descargado desde la página web de AETSA: www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA. Puede solicitar ejemplares impresos mediante carta, fax o correo electrónico: antonio.romero.tabares@juntadeandalucia.es.

IMPRESO EN PAPEL RECICLADO

Agradecimientos

La elaboración de este texto se ha favorecido de los comentarios de Soledad Márquez (EASP) y Carlos Jiménez (U. Calidad. HUVN). Los autores agradecen a J. M^a Recalde (CADIME) su colaboración y ayuda.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO.....	7
EXECUTIVE SUMMARY	9
JUSTIFICACIÓN DEL INFORME	11
INTRODUCCIÓN.....	13
METODOLOGÍA.....	19
Selección de citostáticos a estudiar	19
Adecuación del uso clínico de las nuevas drogas.....	21
Búsqueda de información bibliográfica	21
Estimación del efecto de los nuevos esquemas de quimioterapia	21
Evaluación económica. Estudio de Coste-Efectividad	23
RESULTADOS	25
Comparación entre la indicación aprobada y la utilizada	25
Resultados globales de efectividad y evaluación económica ..	26
Resultados de efectividad y costes por localizaciones tumoraes.....	29
DISCUSIÓN	33
Limitaciones del estudio	33
Pertinencia del estudio	34
¿Cuándo un tratamiento paliativo? Definición de un tipo de prácticas	34
¿Qué medida de la efectividad y de la calidad de vida es correcta?	37
¿Qué medida de costes? : coste en relación con efectividad..	38
CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS	43

RESUMEN EJECUTIVO

Título: Evaluación de las prácticas y del coste-efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados.

Autores: José Expósito^a, J. Hernández^b, A. Fernández Feijóo^b, Eduardo Briones Pérez de la Blanca^c.

Solicitado por: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Fecha de inicio: 20/05/2002

Fecha de finalización: 18/10/2002

Antecedentes: En los últimos años, se ha producido un aumento de los costes de los tratamientos de los pacientes oncológicos muy relacionado con el uso de algunos citostáticos de reciente incorporación que, pese a poseer una discreta eficacia, se han introducido en la clínica de una manera extensa.

Objetivos: 1) Analizar la eficacia que aportan estos nuevos esquemas con respecto a los anteriormente utilizados, medida en términos de mejora en la supervivencia y en la calidad de vida, 2) comprobar la aplicabilidad de un sistema de estimación de coste-efectividad desarrollado, y 3) analizar el tipo de prácticas clínicas que estos pacientes reciben.

Material y Métodos:

Período de estudio: Enero 1998 - Diciembre 2000.

Ámbito de estudio: Pacientes con cánceres avanzados o metastásicos de colon y recto, pulmón no de células pequeñas, mama, ovario y cerebro, tratados con quimioterapia en régimen ambulatorio, que incluyen fármacos con un aumento en su consumo mayor al 60% en este tiempo (11 fármacos). Todos los pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario "Virgen de las Nieves".

Fuentes de información: Se definieron las indicaciones aprobadas de la ficha técnica del fármaco, las empleadas en el hospital a través de una encuesta a los servicios. Así mismo la bibliografía más relevante en cada una de estas indicaciones mediante una búsqueda estructurada y la aportación de los laboratorios farmacéuticos cuando fue necesaria.

Variables de eficacia: En cada artículo obtenemos las medianas de las supervivencias (SM), la tasa de supervivencia al año, el período hasta la progresión y la calidad de vida (QoL) mediante cuestionario estructurado, para de ellos deducir la reducción absoluta de riesgo (RAR) y el número necesario de pacientes a tratar para que uno más sobreviva al año (NNT).

^a Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" (Granada) Servicio de Oncología Radioterápica.

^b Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" (Granada) Servicio de Farmacia.

^c Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Estimación de coste-efectividad: Con la información de los precios de compra del hospital a fecha diciembre 2000, calculamos los costes diferenciales de los esquemas que se comparan para 4 semanas de tratamiento, los costes de cada mes de aumento de la SM y los costes por NNT. Esta información permite aplicar una escala de efectividad (de A a D) y Fuerza de la Evidencia (FE) (de 1 a 5) adaptadas de otros autores (1), así como comparar los costes.

Resultados: Las 11 drogas se utilizan en 29 esquemas distintos en estos pacientes. En 16 (55%) de ellos existe similitud entre la indicación aprobada y la usada, aunque 4 presentan modificaciones menores y 6 se utilizan como estudios o protocolos asistenciales no validados por el Comité Ético. Los 13 restantes (45%) se usan fuera de la indicación aprobada.

Se encuentran 18 referencias bibliográficas para otros tantos esquemas de tratamiento, 10 usados en primera línea y 8, en segunda o tercera. En ellos, sólo una combinación es de efectividad A (SM > 9 meses + aumento de QoL) y 9 son D (sin aumentos de SM ni QoL). Doce estudios son de calidad adecuada (1,2 de la escala). La QoL se mide de forma explícita en 12 de los 18 esquemas y sólo en 3 resulta significativamente mejor. El promedio de coste diferencial es de 1.311 € a favor de los nuevos fármacos (solo un esquema es más barato), siendo el coste medio de cada mes de aumento de la SM de 6.415 € y de cada paciente más que sobrevive al año de 87.767 €.

Comentario: Los fármacos estudiados se emplean con mucha frecuencia en indicaciones no aprobada y los beneficios añadidos para los pacientes con cáncer avanzado son muy discretos cuando se comparan con los que se venían utilizando: alrededor del 10% de mejora en supervivencia al año y 1-2 meses de incremento en la SM. La calidad de vida, en los estudios en que se mide, no mejora en todos los casos. Este cambio de práctica no se justifica por los estudios de que se dispone y los costes que se asocian sufren un marcado incremento. Se requiere un mayor rigor crítico en la evaluación de los estudios que incorporen medidas objetivas de la eficacia, la calidad de vida y los costes.

EXECUTIVE SUMMARY

Title: Chemotherapy treatments in advanced cancer patients. Assessment of clinical practice and cost-effectiveness.

Background: Study of the recent incorporation into clinical practice of new cytostatic drugs to treat patients with locally advanced and metastatic cancer may be of interest in order to analyse the style of care management that these patients receive from health care professionals.

Objectives: In the context of a wider investigation of the effectiveness and costs of these new treatment regimens, we aimed to analyse how their incorporation into routine clinical practice has been possible, and to offer some hypotheses for the justification of these changes from the physicians' standpoint.

Material and Methods: Study period: January 1998 to December 2000. Study setting: Patients with advanced or metastatic cancer of the colorectum, lung (non-small cell), breast, ovary or brain treated as outpatients with chemotherapeutic regimens including recently introduced drugs (11 drugs). We studied the relationship between the approved indication (technical specification of the drug) and the indication used at the centre. We reviewed the articles considered pivotal to justify the use of these drugs, by means of a structured search and using data from the pharmaceutical companies when required. We measured in these articles the efficacy of these regimens (median survival [MS], one-year survival rate or ARR, time to progression and number needed to treat [NNT] or 100/ARR and their impact on the quality of life [QoL]). The studies were classified using the effectiveness and strength of evidence scales proposed by Ferguson (1). We obtained the cost differential of each regimen for a four-week treatment, cost per extra month of MS and cost per NNT.

Results: The 11 cytostatic drugs were used in 29 different regimens for these patients. In only 16 (55%) of these regimens were the approved and the actually used indications similar, although four presented minor modifications. The 13 remaining regimens were used outside their indication and six were used as studies or care protocols outside an Ethics Committee-approved trial. Eighteen references were found for similar number of treatment regimens: ten 1st line, eight 2nd or 3rd line, those most similar to those used at the centre and those of higher methodological quality. Among these, only one combination was rated with A grade efficacy (MS>9 months + improved QoL) and 11 were rated D (no MS increase or QoL improvement). Twelve studies offered adequate strength of evidence (1,2 or 3 on the scale). The QoL was explicitly measured in 12 of the 18 regimens and was only significantly improved in three. The average cost differential was 1.311 € (all new regimens except one showed higher cost); cost per extra month of MS was 6.415 € in average and cost per NNT was 87.767 €.

Discussion: The drugs studied are often used for non-approved indications, and the benefits to patients with advanced cancer are very modest when compared with previously used regimens. The quality of life was not always improved in the studies that measured it. Thus, this change in clinical practice and the diversity of use of these drugs are not justified by available studies and must be due to other factors. These include a growing tendency to introduce and discard treatment regimens, incentivised and favoured by non-healthcare elements with a high presence among healthcare professionals.

JUSTIFICACIÓN DEL INFORME

La Dirección Médica y el Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de las Nieves, Granada, en colaboración con los servicios que tratan pacientes con cáncer mediante quimioterapia, han venido realizando desde hace algunos años estudios sobre evolución de coste de los medicamentos citostáticos y el beneficio, en términos de variables cuantificables, que se obtiene de éste, con el objetivo de extraer conclusiones sobre la relación de coste y efectividad de algunos de los regímenes terapéuticos.

Es misión de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) promover y dar a conocer los estudios que en este ámbito se lleven a cabo en nuestra comunidad. Por esta razón, y por considerar que la metodología seguida por los trabajos previos era de alta calidad, AETSA comisionó a los responsables de los mismos, pertenecientes a los servicios arriba nombrados, para que realizaran un informe de evaluación que integrase los resultados obtenidos, desde la perspectiva del análisis de coste-efectividad. A estos autores se añadió un investigador de la propia agencia.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se han producido ciertos cambios en el tratamiento de los pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico. Estos se han debido, entre otras razones, a la aprobación e incorporación en la clínica de un buen número de nuevas drogas que han demostrado resultados prometedores en las investigaciones preliminares (1). El desarrollo de estos fármacos se ha beneficiado de un mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia celular a los quimioterápicos (resistencia múltiple), de la farmacodinámica (activación / desactivación enzimática) y de la biología molecular (oncogenes, anticuerpos monoclonales). En consecuencia, muchas de estas nuevas moléculas son el resultado de la aplicación de estos conocimientos e introducen aspectos novedosos que estimulan un mayor interés por los clínicos en explorar sus beneficios (2)

Estas drogas se han incorporado con celeridad a la práctica clínica, extendiendo la oferta terapéutica a pacientes que sólo hace unos años no recibían tratamiento quimioterápico fuera de un ensayo clínico. Desde el punto de vista asistencial se ha aumentado la oferta terapéutica a estos pacientes, tanto en volumen como en intensidad. Así, tratamientos con quimioterapia tras el fracaso de dos o más esquemas previos (2ª o 3ª línea) en pacientes con cáncer de pulmón o colon son hoy una práctica bastante común, aunque sólo puede hablarse de mejoras discretas en los resultados, restringidas a algunos grupos de enfermos (3,4,5).

En general, el coste unitario de estos nuevos fármacos con relación a los anteriores es mayor y, además, no reducen el uso concomitante de tratamientos de soporte (factores estimulantes de colonias, eritropoyetina, antibióticos y antieméticos, sobre todo) también costosos (6). Por esta razón, el gasto por paciente ha crecido de forma considerable y con ello el gasto total del tratamiento del cáncer. El incremento generado por los nuevos fármacos no parece haberse compensado con un menor uso de otros servicios sanitarios (tratamientos alternativos, hospitalizaciones, etc.) (7). Este estado de cosas ha movido a muchos investigadores e instituciones hacia una mayor preocupación por disponer de información económica relevante. De hecho, en los últimos años se han multiplicado los estudios de evaluación económica, tanto en el tratamiento de pacientes de unas determinadas localizaciones tumorales (8,9,10), como en ciertos grupos de citostáticos (11,12).

Este fenómeno (nuevos tratamientos con incremento importante de costes y mejoras sólo discretas en los resultados) no está ocurriendo sólo en Oncología, sino que es extensivo a muchos otros ámbitos asistenciales (13). Por esta razón, la preocupación por garantizar una distribución más eficiente de los recursos y la necesidad de evaluar las prácticas clínicas, son dos cuestiones cada vez más presentes en los ámbitos de discusión y toma de decisiones. El interés no radica en analizar lo que cuesta, sino en poner en relación este esfuerzo económico con los resultados que produce.

En la fase clínica que denominamos enfermedad neoplásica localmente avanzada y metastásica (particularmente en tumores sólidos), coinciden ciertos hechos particulares. Se trata de una situación muy frecuente ya que a ella llega más del 40% de los pacientes diagnosticados de cáncer a lo largo de su evolución. Los resultados hoy alcanzables con

tratamientos activos son discretos y no han experimentado cambios verdaderamente importantes en los últimos 10 años (14). Lamentablemente, sólo es posible hablar de mejora de pocas semanas en la supervivencia mediana o en la proporción de pacientes que sobreviven al año (15,16), siendo la protección de la calidad de vida de los enfermos un objetivo de renovada importancia en el tratamiento de estos pacientes. Por último, en los estudios publicados sobre tratamiento a estos pacientes puede apreciarse que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos no siempre son reproducibles en la práctica habitual. Este hecho ha sido comentado desde un punto de vista metodológico por los problemas de validez externa de los ensayos que conlleva (17, 18).

Dada la repercusión que en términos sociales y asistenciales comporta el paciente oncológico, desde diferentes instancias, alguna incluso de ámbito gubernamental (19), se viene reflexionando en la manera de introducir un sistema que evalúe la atención a tales enfermos. Deben aunarse aspectos ligados a los resultados (eficacia de los tratamientos), con las mejores evidencias disponibles (prácticas basadas en la evidencia) y con la evaluación económica (1). Este interés se ha concretado en consensos de cierta envergadura (3,20) en torno a tres cuestiones clave:

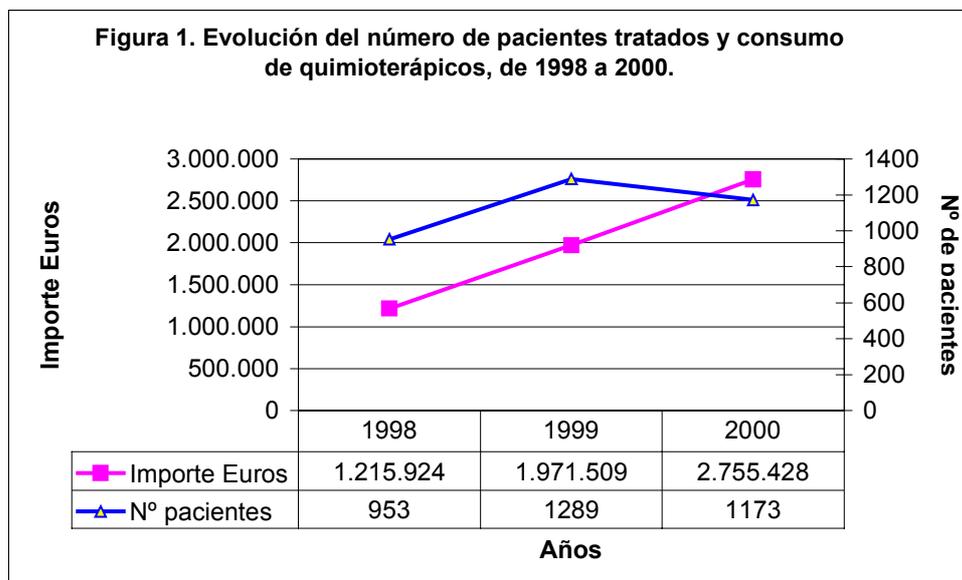
- Cuándo ofrecer tratamiento quimioterápico activo a este grupo de pacientes fuera del contexto de un ensayo clínico,
- Cómo debemos medir los resultados para que realmente informen de mejoras que al paciente le resulten de valor y, finalmente,
- Qué factores deben tenerse en cuenta a la hora de elegir un determinado tratamiento frente a otro.

Parece existir acuerdo en que un tratamiento estándar debería ser capaz de proporcionar una mejora en la **mediana de la supervivencia** de, al menos, 3 ó 4 meses a un mínimo del 20% de los enfermos tratados (3,20,21). De igual forma, se asume que medidas como la “tasa de respuesta”, “intervalo libre de síntomas” o “período hasta la progresión”, aunque sigan teniendo cierta utilidad, no siempre pueden relacionarse con beneficios reales para estos enfermos. El uso de este tipo de parámetros favorece que los estudios no puedan ser comparados con propiedad.

Las medidas a emplear para valorar la eficacia de los tratamientos administrados a estos pacientes deben ser el incremento en la **mediana de supervivencia** expresados en meses, el **porcentaje de pacientes vivos en un cierto período de tiempo** (generalmente 1 ó 2 años) o *hazard ratio* (22,23,24) y, sobre todo, mejoras en los **índices de calidad de vida** constatados a través de un procedimiento validado (25,26). Recientemente se han introducido nuevas medidas de resultado que están siendo cada vez más utilizadas, especialmente a partir de las propuestas de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Se trata de la “**reducción absoluta de riesgo**” (RAR) o diferencia entre la proporción de pacientes vivos al año con cada uno de los tratamientos que se comparan y el “**número necesario de pacientes que deben ser tratados**” (NNT) para que uno de ellos alcance el beneficio buscado, indicador que resulta ser el inverso de la RAR y, por lo tanto, fácilmente deducible de la información que aportan los ensayos clínicos (27,28).

Por otra parte, los intentos por introducir el elemento coste en cualquier actividad clínica chocan, 1º) con una cierta resistencia por parte de algunos profesionales que entienden que este factor debe ser ajeno a sus prácticas (28) y 2º), con las restricciones metodológicas que los estudios de coste-efectividad y coste-utilidad tienen (29). La dificultad para realizar este tipo de estudios, quién debe hacerlos (30,31), así como la disparidad y escasa comparabilidad de los resultados que se obtienen mediante ellos, favorecen la ausencia de información que pueda ser usada con suficiente confianza y de una manera no excesivamente complicada por clínicos y por gestores (32).

Durante los últimos cuatro años ha preocupado el desarrollar una estrategia amplia y participativa de evaluación de las prácticas clínicas y del uso apropiado de medicamentos. En relación con los tratamientos oncológicos, en la información preliminar que estaba a nuestro alcance se ponía de manifiesto un hecho revelador: para un número muy similar de pacientes oncológicos (alrededor de 1.150 nuevos por año) el coste de la medicación citostática se había duplicado en sólo tres años (pasando de 1,21 a 2,75 millones de euros) (Figura 1), y que este aumento se debía a un reducido número de fármacos. La evaluación de esta situación tropezó con algunos problemas metodológicos de importancia dado que la información sobre la eficacia de los tratamientos citostáticos utilizados era de desigual calidad y en casi ningún caso existía un análisis mínimo de costes de forma relativamente estructurado. Así, nos pareció interesante organizar un sistema que permitiera evaluar la prescripción de tratamientos citostáticos administrados a pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico y que tuviera presente: 1) la eficacia de los mismos y sus costes, 2) la mejor evidencia actualmente disponible y 3) que pudiera ser usada con facilidad y con la información habitualmente disponible en cualquier centro asistencial.



El presente informe muestra los resultados obtenidos al aplicar un sistema de evaluación diseñado al efecto, de acuerdo con las características antes descritas.

OBJETIVOS

1. Estudio de la evolución del consumo de citostáticos en el período 1998 - 2000 y el uso apropiado de la prescripción de estos fármacos de más reciente incorporación.
2. Análisis de la ventaja, como eficacia, que aportan estos nuevos esquemas con respecto a los anteriormente utilizados, medida en términos de mejora en la supervivencia y en la calidad de vida.
3. Comprobación de la aplicabilidad de un sistema de estimación de coste-efectividad.
4. Proponer algunas hipótesis a cerca de las características de las prácticas clínicas (estilos de prácticas) que estos pacientes reciben de los profesionales que les atienden.

METODOLOGÍA

El equipo necesario para llevar a cabo este trabajo ha estado formado por la dirección médica y miembros del servicio de farmacia del Hospital “Virgen de las Nieves” así como por un investigador de AETSA. Contamos, además con la colaboración del Centro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME). Profesionales clínicos de los servicios que tratan a estos pacientes han participado en la elaboración de la información necesaria y en la corrección de los datos que se fueron generando. El equipo así constituido acordó las escalas de valoración empleadas y el instrumento de evaluación propiamente dicho.

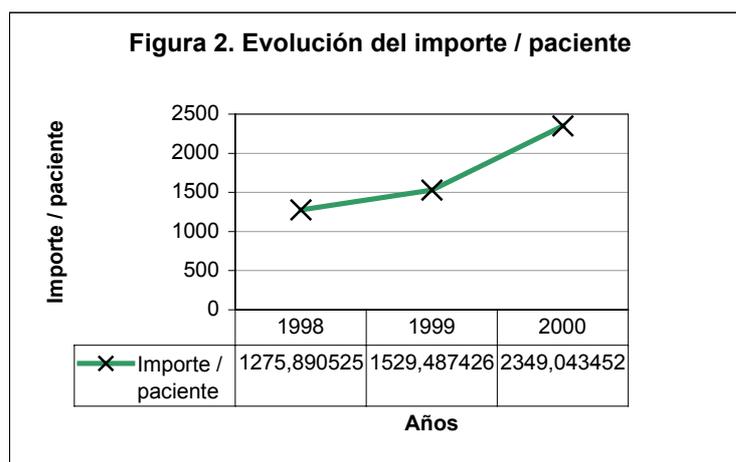
Por razones operativas, este estudio se ha centrado en el período de tiempo que va desde enero de 1998 a diciembre de 2000, y en tumores localmente avanzados y metastásicos de mama, pulmón no microcíticos, ovario, colon y recto, y cerebro.

SELECCIÓN DE CITOSTÁTICOS A ESTUDIAR

A partir de la información del servicio de farmacia respecto al consumo en medicamentos del hospital de día oncológico, seleccionamos aquellos fármacos que habían experimentado un incremento de su consumo superior al 60% de unidades en este período o un incremento en el gasto superior a 12.000 € (Tabla 1). Conociendo el número de pacientes nuevos atendidos, es fácil conocer la evolución del coste por paciente durante los mismos años (Figura 2). De esta lista decidimos eliminar para el estudio la eritropoyetina y el filgrastim por no ser una medicación citostática, la fludarabina (usada en linfomas), y el carboplatino por ser de incorporación anterior, estudiándose las 11 que aparecen en la tabla.

Tabla 1: Fármacos con incremento del consumo en al menos 12.000 € y del 60% en unidades

<i>Principio activo</i>	<i>% Incremento unidades</i>	<i>Diferencia 2000 - 1998 €</i>
OXALIPLATINO	1.633	42.625
VINOURELBINA	241	12.826
GENCITABINA	203	121.208
IRINOTECAN	198	104.007
TOPOTECAN	168	37.540
DOCETAXEL	166	134.557
PACLITAXEL	103	443.463
TRASTUZUMAB	100	104.148
TEMOZOLAMIDA	100	65.564
DOXORUBICINA (LIPOSOMAS)	100	121.281
RALTITREXED	67	15.414



A través de la ficha técnica del medicamento actualizada (información oficial del Ministerio de Sanidad y Consumo), se obtuvieron la indicación o indicaciones para las que dichas drogas habían sido aprobadas hasta el momento de finalizar el estudio. Todos estos medicamentos, excepto la vinorelbina, habían sido incorporados para su uso en el centro en los cuatro últimos años (Tabla 2).

Tabla 2: Indicaciones aprobadas para los fármacos estudiados.

Fármaco	Localización Tumoral	Indicaciones Aprobadas	Esquema
Raltitrexed	Colon-recto	1ª Línea, Ca. Colon-recto avanzado cuando 5FU+LV es inaceptable o inapropiado	3 mg/m ² 3/3 sem.
Irinotecán	Colon-recto	1ª Línea, Ca. Colon-recto avanzado y metastásico. 2ª Línea tras fracaso de 5FU+LV.	180 mg/m ² + 5FU-LV 350 mg/m ² / 3 sem.
Oxaliplatino	Colon-recto	1ª Línea Ca. Colon-recto avanzado y metastásico	85 mg/m ² + 5FU-LV / 2 sem.
Vinorelbina	Pulmón NCP	Avanzado y Metastásico	25-30 mg/m ² sem.
	Mama	Avanzado y metastásico	25-30 mg/m ² sem.
Gemcitabina	Pulmón NCP	1ª Línea Avanzado y metastásico	1000 mg/m ² / 3/4 sem. ó 1250 mg/m ² día 1-8/3 sem.
Docetaxel	Pulmón NCP	2ª Línea. Avanzado y metastásico	75 mg/m ² / 3 sem.
	Mama	1ª Línea en metastásicos y avanzados. 2ª Línea tras fracaso de antraciclinas y alquilantes	75 mg/m ² + Doxorrubicina 50 mg/m ² / sem. 100 mg/m ² / 3 sem.
Paclitaxel	Pulmón NCP	Avanzado no operable ni Radioterapia	175 mg/m ² + Cisplatino 80 mg/m ² / 3 sem.
	Mama	2º Línea metastásico tras fracaso de antraciclinas	175 mg/m ² / 3 sem.
	Ovario	1º y 2ª Línea avanzados o enfermedad residual tras laparotomía.	135 mg/m ² + Cisplatino 75 mg/m ² / 3 sem.
Trastuzumab	Mama	1º Línea metastásicos, HER2+++ si no indicado tratamiento con antraciclinas. 2º Línea metastásico, HER2 +++, tras fracaso de dos regímenes con antraciclina y taxano, y si receptores positivos, fracaso a hormonoterapia si estuviera indicada.	4 mg / Kg ciclo 1º y luego 2 mg / Kg + Plaquitaxel 175 mg/m ² / 3 sem. 4 mg/Kg ciclo 1º y luego 2 mg/Kg
Topotecan	Ovario	2ª Línea metastásico.	1,5 mg/m ² x 5 días / 3 sem.
Doxorrubicina Liposomal	Ovario	2ª Línea tras fracaso de régimen con Platino	50 mg/m ² / 4 sem.
Temozolamida	Glioblastoma Astrocitoma Anaplásico	2ª Línea. Recurrencia o progresión tras terapia estándar	200 mg/m ² x 5 días / 4 sem.

ADECUACIÓN DEL USO CLÍNICO DE LAS NUEVAS DROGAS

La relación de indicaciones utilizadas en el hospital fue suministrada por los servicios clínicos de forma escrita. Las dudas de interpretación fueron aclaradas mediante entrevistas. Dicha información hacía referencia a la localización tumoral, histología, estadio, línea de tratamiento (1ª, 2ª o 3ª), subgrupo de pacientes, en su caso, y esquema completo de administración (dosis, vía, periodicidad, número de ciclos y asociación a otras drogas).

Por último, solicitamos también a los servicios información acerca del esquema utilizado antes de la introducción de esas nuevas drogas si lo había, así como el soporte bibliográfico que consideraron para adoptar dicho cambio.

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se han seguido tres estrategias de búsquedas. La primera búsqueda fue la facilitada directamente por los profesionales. La segunda, mediante una estrategia predefinida usando como bases Medline, Cancerlit, Drugdex (Micromedex), IDIS (Iowa Drug Information Service), LMS *alerts and PharmacoEconomics* (ADIS International) y The Cochrane Library, en colaboración con el CADIME. Básicamente, el sistema de búsqueda es el propuesto por McKibbin y cols.(34) centrado en el fármaco en cuestión y en la situación clínica de interés. En caso de no obtener bibliografía relevante o de calidad suficiente sobre algún determinado esquema, la tercera estrategia empleada fue contactar directamente con el laboratorio fabricante y solicitar el *estudio pivotal*, es decir el estudio que sirvió de base para su aprobación. En caso de obtener varios estudios, hemos tenido en cuenta para la evaluación final el mejor de ellos desde el punto de vista metodológico y el que presentara mejores resultados para el fármaco nuevo.

Esta búsqueda bibliográfica pretendía, ante todo, asegurar que la referencia más relevante estaba siendo considerada, más que revisar de forma exhaustiva las investigaciones clínicas publicadas.

ESTIMACIÓN DEL EFECTO DE LOS NUEVOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

Para la medida de la efectividad de los diferentes esquemas de tratamiento, escogimos la escala propuesta por JSJ Ferguson y cols. (1) (Tabla 3). La adopción de esta propuesta fue consensuada entre el equipo de investigación y los profesionales.

Tabla 3. Escala de efectividad (E) y de la calidad de la evidencia (CE)

Efectividad *
<p>A: Prolongación de SM > 9 meses y mejora en la QoL</p> <p>B: Prolongación de SM 3-6 meses y mejora en la QoL</p> <p>C: Mejora en la QoL sin cambio en la SM</p> <p>D: No impacto en SM y mínimo impacto en QoL</p>
Escala de calidad de la evidencia. **
<p>1.- Metanálisis o, al menos, un ECC de buena calidad (aleatorizado y de tamaño muestral > 300).</p> <p>2.- Un ECC de buena calidad (tamaño muestral < 300) y soportado por datos de estudios de Fase II.</p> <p>3.- Uno o varios estudios Fase II publicados en revistas indexadas en los repertorios explorados.</p> <p>4.- Unico estudio Fase II ó III publicados como resúmenes de congresos o información interna de laboratorio farmacéutico.</p> <p>5.- Otras fuentes.</p>
<p><i>SM: mediana de supervivencia; QoL: calidad de vida; ECC: ensayo clínico controlado</i></p> <p><i>* Tomada de Ferguson JSJ. (1).</i></p> <p><i>** Tomada del mismo autor, con modificaciones.</i></p>

La escala de medida de la FE ha sido desarrollada por nosotros a partir de la presentada por este mismo autor. La justificación de esta modificación es de orden práctico. Debido al escaso tiempo transcurrido en el uso de algunos de los fármacos estudiados, la posibilidad de encontrar metanálisis sobre los resultados de estos esquemas relativamente recientes era muy baja, motivo por el que consideramos que el mejor artículo que podríamos encontrar debía ser un ECC aleatorizado con un tamaño de muestra suficiente. A partir de ahí la evidencia se considera de peor calidad en función del tipo de estudio (fase del mismo), así como del carácter de la publicación.

En cada estudio consultado hemos buscado los siguientes parámetros:

- 1.- *Diferencia de la mediana de supervivencia (SM)* expresada en meses, entre los tratamientos comparados, acompañada de la significación estadística de esta diferencia.
- 2.- *Tiempo hasta la progresión (TP)* desde el inicio del tratamiento expresado en meses.
- 3.- Para la medida de *la Calidad de Vida (QoL)* hemos tenido en cuenta si era formal y explícitamente medida en cada referencia bibliográfica y, en su caso, la diferencia encontrada y su significación. Cuando su medida no seguía un procedimiento estructurado predefinido no se ha considerado como tal, pese a que el artículo reseñara algún elemento ligado a la ella, generalmente en forma de comparación de efectos tóxicos.

- 4.- *Reducción absoluta de riesgo (RAR)* expresado como la diferencia existente entre los porcentajes de pacientes con probabilidad de estar vivos al año, en los dos tratamientos objeto de comparación, acompañada de su intervalo de confianza y de la significación estadística de esta diferencia, si aparecía en el artículo.
- 5.- *El número necesario de pacientes que era necesario tratar para que uno más sobreviviera al año (NNT)*, obtenido al dividir 100 por la reducción de riesgo absoluta de supervivencia al año.

EVALUACIÓN ECONÓMICA. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD

Hemos tenido en consideración exclusivamente los costes directos debidos a medicación citostática mediante la obtención de los siguientes parámetros.

- 1.- *Coste diferencial (CD)* o diferencias en costes directos en medicación citostática para cuatro semanas de tratamiento por paciente entre el esquema estándar y el nuevo, que incluía la droga en cuestión, según precio de compra del hospital para el año 2000. Cuando el intervalo entre ciclos es distinto de cuatro semanas calculamos los costes proporcionales para este período.
- 2.- *Coste de un evento positivo o coste por cada paciente que sobrevive más al año (en adelante, Coste por NNT)* entendido como el resultado de multiplicar el valor del NNT, por el coste diferencial y por el valor del tiempo hasta la progresión del nuevo esquema, dando por hecho que la quimioterapia en estos pacientes se administra hasta la progresión de la enfermedad.

$$\text{Coste NNT} = \text{NNT} \times \text{CD} \times \text{TP}$$

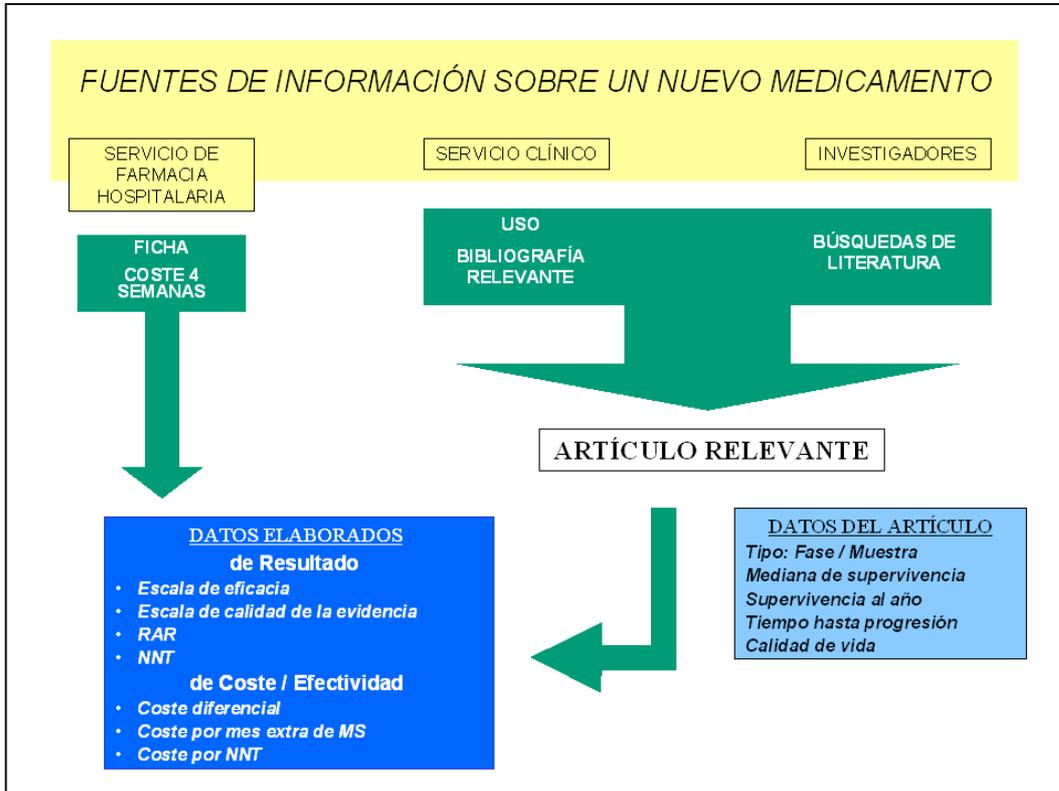
- 3.- *Coste de cada mes de incremento de la supervivencia mediana o Coste-efectividad incremental.* Definido como el coste de una unidad de efectividad adicional, en nuestro caso lo que costaría un mes de incremento de la mediana de supervivencia, obtenido al aplicar:

$$\Delta SM = \text{CD} \times \text{TP} / \text{SM}_n - \text{SM}_s$$

Donde SM_n y SM_s son la mediana de supervivencia del tratamiento nuevo y del estándar respectivamente. No se ha tenido en cuenta los costes de posibles tratamientos administrados tras el fracaso de estos esquemas.

El Cuadro 1, muestra el procedimiento seguido en el estudio.

Cuadro 1. Esquema del procedimiento seguido en el estudio



RESULTADOS

COMPARACIÓN ENTRE LA INDICACIÓN APROBADA Y LA UTILIZADA

Un total de 29 esquemas de mono o poliquimioterapia han sido identificados con los fármacos objeto de estudio utilizados en el hospital en las localizaciones definidas. En 16 de ellos (55%) existe una concordancia entre la indicación aprobada y la indicación usada en el centro, si bien en 4 (14%) existían diferencias menores (dosis, pauta de administración) y 6 (20%) se tratan de ensayos clínicos no controlados o protocolos asistenciales que no han sido evaluados por el Comité Ético de Ensayos Clínicos, probablemente por tratarse de ensayos bajo una indicación genéricamente aprobada del fármaco (Tabla 4).

Tabla 4. Esquemas en los que las indicaciones aprobadas y utilizadas son las mismas

Fármaco y tipo de cáncer	Indicación Aprobada (IA)	Indicación Utilizada (IU)	Comentario
Raltitrexed Colon-recto	1ª Línea 5FU + LV no apropiado Ral: 3 mg/m ² / 3 sem	Similar Paciente senil PS bajo	
Irinotecán Colon-recto	1ª Línea. Iri: 180 mg/m ² + 5FU + LV / 2 sem.	Iri: 150 mg/m ² 5FU 0,5 gr/m ² + LV / d 1,7,14 / 4 sem.	Diferente esquema
Irinotecán Colon-recto	1ª Línea. 180 mg/m ² + 5FU + LV / 2 sem.	1ª Línea 125 mg/m ² / semanal	*
Irinotecán Colon-recto		125 mg/m ² + UFT 300 mg/m ² + LV 3 sem. / 4 sem.	*
Irinotecán Colon-recto		150 mg/m ² + 5FU 1gr/m ² Infx 4d / 4sem.	*
Vinorelbina Pulmón no CP	Vnr: 25 - 30 mg/m ² semanal	Vnr: 25-30 mg/m ² semanal	Pacientes >75 a o mal PS
Vinorelbina Mama	Vnr: 25 - 30 mg/m ² semanal	Vnr: 25-30 mg/m ² semanal	Pacientes >75 a o mal PS
Docetaxel Pulmón	2ª línea 75 mg/m ² / 3 sem.	2ª línea 40 mg/m ² sem.	Diferente esquema
Docetaxel Mama	2ª Línea 100 mg/m ² / 3 sem. Tras antrac. o alquilantes	2ª ó 3ª Línea 80-100 mg/m ² / 3 sem. ó 35- 40 mg/m ² sem.	Diferente esquema Pacientes >75 a o mal PS.
Trastuzumab Mama	1ª Línea en cerb 2 +++ sin indicación de antrac. 4 mg/kg 2 mg/kg/ 3 sem.+ Paclitaxel	1ª Línea en cerb 2 +++ Silimar + Paclitaxel	Cerb 2 +++
Temozolamida Cerebro	Glioblastoma ó AA recurrente 200 mg/m ² / 5d / 4 sem.	Recurrencia 150 mg/m ² / 4 sem.	Diferente esquema
Topotecán Ovario	2ª Línea 1,5 mg/m ² x 5 d / 3 sem.	2ª Línea 1,5 mg/m ² x 5 d / 3 sem.	
Doxorrubicina lipos. Ovario	2ª Línea tras platino 50 mg/m ² / 4 sem.	2ª Línea de platino 50 mg/m ² / 4 sem	
Gemcitabina Pulmón no CP	1ª línea 1 gr/m ² 1,8,15 / 3 sem 1,25 gr/m ² / 1-8 / 3 sem.	1 gr/m ² 1 y 8 + Doce. 75 mg/m ² , d 8 / 3 sem.	* Paciente > 75 a ó Buen PS
Gemcitabina Pulmón no CP		1 gr/m ² 1 y 8 + Doce. 36 mg/m ² / 1,8,15 / 4sem.	*
Paclitaxel Mama	2ª Línea 175 mg/m ² / 3 sem tras a antraciclina	3ª-4ª Línea 60-90 mg / m ² / 3 sem.	* Paciente con mal PS o > 75 a.

* EC no controlados o protocolos asistenciales no evaluados por Comité ético de ensayos clínicos. Fármaco usado bajo indicación genéricamente aprobada. PS: estado general.

En los 13 esquemas restantes (45%) el fármaco ha sido incluido en una indicación no aprobada (oxaliplatino en 2ª línea en cáncer colorrectal o gemcitabina en el de mama), o alguno de los empleados en el esquema de poliquimioterapia, está fuera de su indicación (carboplatino + paclitaxel en cáncer de pulmón no microcítico, trastuzumab junto a gemcitabina en cáncer de mama) (Tabla 5).

Tabla 5. Esquemas en los que la indicación utilizada es distinta de la aprobada.		
Fármaco y Localización	IA	IU
Oxaliplatino Colon-recto	1ª Línea. Oxa: 85 mg/m ² + 5FU + LV / 2 sem.	2ª Línea. Oxa: 85 mg/m ² día 1,14 + UFT + LV / 4 sem.
Gemcitabina Mama	No aprobada	Gem: 1 g/m ² 1,7,14 / 3 sem. 2ª ó 3ª Línea
Gemcitabina Mama	No aprobada	Gem: 1 g/m ² 1 y 8 + Trastuzumab 2 mg/m ² . 2ª ó 3ª Línea
Gemcitabina Mama	No aprobada	Gem: 1 g/m ² 1 y 8 + Paclitaxel 175 mg/m ² . 2ª ó 3ª Línea
Gemcitabina Mama	No aprobada	Gem: 1 g/m ² 1 y 8 + Docetaxel. 2ª ó 3ª Línea
Gemcitabina Mama	No aprobada	Gem: 1 g/m ² 1 y 8 + Ifosfamida. 2ª ó 3ª Línea
Gemcitabina Mama	No aprobada	Gem: 1 g/m ² 1 y 8 + Mitoxantrone. 2ª ó 3ª Línea
Paclitaxel Pulmón	Plaq: 175 mg/m ² + Cisplatino 80 mg/m ² / 4sem.	Plaq: 175-200 mg/m ² + Carboplatino AUC 6 / 3 sem. 3-4 ciclos
Paclitaxel Mama	2ª línea Paclit. 175 mg/m ² / 3 sem. Resistente a antraciclina	1ª- Línea. Plaq: 175 mg/m ² + Carboplatino AUC 5-6 (no antrac. Previas)
Paclitaxel Ovario	1ª Línea Plaq: 135 mg/m ² + Platino 75 mg/m ² / 3 sem.	1ª Línea. Plaq: 135 mg/m ² + Carboplatino AUC 5-6 / 3 sem/ 6 ciclos
Trastuzumab Mama	1ª Línea en cerb2 +++ sin indicación de antraciclina 4 mg/m ² y luego 2 mg/m ² / 3 sem. + Paclitaxel	1ª Línea en cerb2 ++, sin indicación de antraciclina 4 mg/m ² y luego 2 mg/m ² / 3 sem. + Docetaxel
Trastuzumab Mama		Trastuzumab + Gemcitabina
Temozolamida Cerebro	Glioblastoma ó Astrocitoma Anaplásico recurrente 200 mg/m ² / 4 sem.	En adyuvancia 150 mg/m ² / 4 sem.

RESULTADOS GLOBALES DE EFECTIVIDAD Y EVALUACIÓN ECONÓMICA

Como se aprecia pues en las Tablas 4 y 5, muchos de los esquemas utilizados en el hospital y que contienen los fármacos objeto de estudio, son modificaciones más o menos diferentes del aprobado. Por esta razón, para la valoración de la efectividad, calidad de la evidencia y de los costes, hemos centrado el presente estudio en aquellos esquemas en los que no existe diferencia entre la indicación usada y la aprobada añadiendo en el estudio las referencias bibliográficas de los esquemas de uso más frecuente.

Llegamos así a los 18 estudios seleccionados que son los que se acompañan del soporte bibliográfico de mejor calidad metodológica de entre los publicados para estos esquemas. La Tabla 6 contiene los resultados globales de los 18 esquemas estudiados. En 10 de ellos se trata de esquemas de primera línea y en 8 de esquemas empleados tras fracaso de líneas anteriores (2ª ó más).

Tabla 6. Resumen de la efectividad y calidad de evidencia de los estudios analizados

		Nº	Efectividad (1)					QoL &	Calidad de la evidencia				
			A	B	C	D	?		1	2	3	4	5
Colon-recto (35-37)	1ª línea	3		1		2		3	3				
Pulmón no células pequeñas (38-42)	1ª línea	4				4		3	3	1			
	2ª línea	1			1			1+	1				
Mama (43-47)	1ª línea	2		1			1*		1			1	
	2ª línea	3			1	1	1*		1		1	1	
Ovario (48-50)	1ª línea	1	1						1				
	2ª línea	2				2		1		1		1	
Cerebro (51-53)	2ª línea	2			1		1*	2+			2		
	Total	18	1	2	3	9	3	10 +++	10	2	3	3	

QoL: calidad de vida; +: diferencia significativa; *: estudio no comparativo
 &: estudios con medida explícita de QoL
 (1) escala tomada de Ferguson JSJ (referencia 1)

Desde el punto de vista de la efectividad, sólo una combinación (plaquitaxel y platino en el cáncer de ovario) muestra una efectividad de tipo A (SM > 9 meses). Por otro lado, en 9 esquemas el nivel de la efectividad es D porque no mejoran ni la SM ni la QoL. Tres estudios centran sus resultados en la tasa de respuesta o la toxicidad. La calidad de las evidencias es en general buena: en 15 casos se encontró una referencia en revista indexada (escala de CEE 1,2,3), pudiendo considerarse una calidad adecuada del artículo en 12 casos (CE 1 y 2) al tratarse de ECC con muestra mayor de 300 (10 estudios) o menor de 300 (2 estudios).

La calidad de vida se mide de forma explícita en 10 de los 18 esquemas analizados. En sólo tres ocasiones de las 10 en que se mide (temodal en glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico y docetaxel en pulmón no microcítico) resulta significativamente mejor con el nuevo esquema que con tratamiento control (señalados en la tabla con el signo +).

Sólo es posible aplicar estas medidas de efectividad y costes en 7 de los 18 esquemas, siguiendo los criterios establecidos. De los 11 restantes, en cinco no existen diferencias entre el tratamiento nuevo y el estándar, tres no son estudios comparativos y los tres restantes centra sus resultados en toxicidad y respuesta. (Tabla 7).

Tabla 7. Esquemas de tratamientos nuevos en los que la evaluación no es aplicable.

<i>Tto. Estándar</i>	<i>Tto. Nuevo / localización</i>	<i>Comentario</i>
5FU+LV ³⁶	Raltitrexed	Resultados sin diferencias significativas
5FU+LV ³⁷	Oxaliplatino 5FU + LV (CR)	Resultados sin diferencias significativas
Mitomycin + Ifosf+cispla ⁴⁰	Gemcitabine + Cisplatin (CR)	Resultados sin diferencias significativas
Cisplatin + Etoposide ⁴¹	Gemcitabine + Cisplatin (P)	Resultados sin diferencias significativas
Vindesine + Cisplatin ⁴²	Vinorelbine + Cisplatin (P)	Evalúa respuesta toxicidad
Doxorubicin + Cyclophos. ⁴⁴	Docetaxel + Doxorubicin (L)	No comparativo
	Vinorelbine + Docetaxel ²⁸ (M)	No comparativo
Mitomycin ⁴⁶	Paclitaxel (M)	Respuesta a seis meses
Topotecan ⁴⁹	Doxorubicin Liposomal (o)	Evalúa respuesta toxicidad
Paclitaxel ⁵⁰	Topotecan (o)	Resultados sin diferencias significativas
	Temozolamide ⁵²	(c) No comparativo

CR = colon y recto; P = pulmón; o = ovario; c = cerebro

En promedio, el coste diferencial de los nuevos esquemas es de 1.311 € (rango entre 4.365 y – 441 €) y sólo en un esquema se apreció una reducción de costes (topotecán frente a plaquitaxel en 2ª línea de cáncer de ovario). El coste medio de mes de aumento de la supervivencia mediana ha sido de 6.415 € por mes, esto es 76.977 € por año de vida ganado, y el coste medio de cada paciente más que sobrevive al año 87.767 €. Cuando se analizan, dentro de los estudios que muestran una diferencia significativa en resultados (SM y/o supervivencia al año y/o QoL), de forma separada los que presentan una efectividad A ó B frente a los de efectividad C ó D, podemos observar que el coste por año de vida ganado es de 29.982 € en los primeros y 118.202 € en los segundos (Tabla 8).

Tabla 8. Resumen de coste-efectividad de los regímenes estudiados.

	<i>Régimen</i>	<i>Coste / mes de incremento de M S (€)</i>	<i>Coste / NNT (€)</i>
Efectividad A-B (*)	Irinotecan + 5FU - LV en colorrectal (B)	1899 2468	69802 81436
	Trastuzumab en mama (B)	1500 7093	64800 306428
	Paclitaxel + Cisplatin en ovario (A)	1720	36140
	Total: media Coste / año ganado €	2736 33157	111239
Efectividad C-D (*)	Docetaxel en pulmón 2ª Línea (C)	19688 25527	15750 20422
	Paclitaxel + Platin en pulmón (D)	2638 5450	84941 175480
	Docetaxel 2ª Línea en mama (D)	2550	53363
	Temozolamida en cerebrales (C)	3250	35812
	Total: media Coste/ año ganado €	9850 118202	64294

MS: Supervivencia mediana; NNT: número necesario de pacientes a tratar.

(*) Sólo regímenes que muestran diferencias significativas en MS, tiempo hasta la progresión o calidad de vida.

RESULTADOS DE EFECTIVIDAD Y COSTES POR LOCALIZACIONES TUMORALES.

Resultados en cáncer de colon y recto. (38-42) (Tabla 9). Las tres drogas introducidas (irinotecán, raltitrexed y oxaliplatino) se utilizan en primera línea y se comparan con el esquema clásico de 5FU (o UFT) + leucovorín. Los tres artículos en los que se fundamenta su uso son de buena calidad metodológica (FE=1). Sólo la combinación que contiene irinotecán mejora la SM de forma significativa (de 14,1 a 17,4 meses), así como la tasa de supervivencia al año (59% frente al 69%). Cada mes de mejora supone entre 1.899 y 2.468 € adicionales. El Coste por NNT eleva los gastos en citostáticos entre 69.800 y 81.430 € respecto al esquema clásico. Los otros esquemas son más costosos y menos efectivos. La calidad de vida se mide de forma explícita en los tres estudios, si bien sólo parece mejorarse con el primero de ellos.

Tabla 9. Resultados de la evaluación de eficacia y coste - efectividad de los nuevos esquemas empleados en pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico de colon y recto.

Tto. estándar	Tto. nuevo	RAR	Incremento M S	NNT	Nivel eficacia		Calidad de la evidencia	Coste diferencial	Coste / Mes Δ M S	Coste / r NNT
					QoL	Global				
1ª línea		%	mes	Pacientes				€		
5FU + LV ³⁵	Irinotecan* + 5FU + LV	10	3,3	10	±	B	1	1.036(*) 1.216	1.899 2.468	69.802 81.436
5FU + LV ³⁶	Raltitrexed	NA	NA	NA	NS	D	1	538	NA	NA
5FU + LV ³⁷	Oxaliplatino 5FU + LV	NA	NA	NA	NS	D	1	1.300	866	152.056

(*) Dos dosis de Irinotecán.

Resultados en cáncer de pulmón no microcítico. (38-42) (Tabla 10). Analizamos 4 esquemas empleados en 1ª línea y uno en segunda. Los cinco artículos son de calidad 1 y 2, si bien ninguno presenta un nivel de eficacia A ó B. La calidad de vida mejora de forma apreciable con el esquema de docetaxel en segunda línea, y no se mide en 1 esquema, o no es significativamente mejor en otros 3. Todos presentan un coste diferencial positivo que va de los 624 € a los 2.611 € por mes de tratamiento. El coste por año de vida ganado es pues de 135.313 € en promedio y el Coste por NNT oscila entre los 15.700 y los 175.420 €.

Resultados en cáncer de mama. (43-47) (Tabla 11). Estudiamos 2 esquemas de 1ª línea y tres usados tras recaídas (2ª o 3ª línea). La mitad son de calidad 1 y la otra mitad de valores 3 y 4. Un régimen (trastuzumab + plaquitaxel) presenta una efectividad B, aunque en ninguno se mide la calidad de vida. El mes de aumento en la SM supone entre los 1.500 y los 7.639 € (media de 3.714 €) de coste adicional en citostáticos. Coste por NNT puede llegar a entre los 53.363 y los 306.420 €.

Tabla 10. Resultados de la evaluación de eficacia y coste-efectividad de los nuevos esquemas empleados en pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico de pulmón no microcítico.

Tto. estándar	Tto. nuevo	RAR	Δ MS	NNT	Nivel eficacia		Calidad evidencia	Coste diferencial	Coste Mes Δ MS	Coste NNT
					QoL	Global				
		%	mes					€		
2ª Línea										
Vinorelbine/ Ifosfamida ³⁸	Docetaxel	13	0,1	8	+	C	1	1.289(*) 994	19.688 25.527	15.750 20.442
1º Línea										
Cisplatin + Etoposide ³⁹	Paclitaxel + Cisplatin	8,1	2,3	14	NS	D	1	1.264(*) 2.611	2.638 5.450	84.941 175.420
Mitomycin + Ifos+cispla ⁴⁰	Gemcitabine + Cisplatin	NA	NA	NA	NS	D	1	624	NA	NA
Cisplatin + Etoposide ⁴¹	Gemcitabine + Cisplatin	NA	NA	NA	NS	D	2	669	NA	NA
Vindesine + Cisplatin ⁴²	Vinorelbine + Cisplatin	NA	NA	NA	NA	D	1	593	NA	NA

RAR= reducción de riesgo absoluta; NNT= Nº de pacientes que se necesitan tratar para que uno más sobreviva un año; MS= supervivencia mediana; NA= no aplicable; NS= no diferencias significativas.; (*) dos dosis de Docetaxel

Tabla 11. Resultados de la evaluación de eficacia y coste-efectividad de los nuevos esquemas empleados en pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico de mama.

Tto. estándar	Tto. nuevo	RAR	Δ MS	NNT	Nivel eficacia		Calidad evidencia	Coste diferencial	Coste mes Δ MS	Coste NNT
					QoL	Global				
		%	mes					€		
1ª Línea										
Doxorubicina / Epirubicina + Cyclophos. o Paclitaxel ⁴³	Previo + Trastuzumab	11	4,8	9	-	B	1	923(*) 4.365	1.500 7.093	64.800 306.428
Doxorubicina + Cyclophos. ⁴⁴	Docetaxel + Doxorubicina	NA	NA	NA	-	NA	4	1.378	NA	NA
2ª Línea										
	Vinorelbina + Docetaxel ⁴⁵	NA	NA	NA	-	NA	3	319	NA	NA
Mitomycina ⁴⁶	Paclitaxel	NA	4,3	NA	-	C	4	1.727	NA	NA
Mitomycina + Vinblastina ⁴⁷	Docetaxel	15	2,7	7	-	D	1	1.727	2.550	53.363

RAR= reducción absoluta de riesgo; NNT= Nº de pacientes que se necesitan tratar para que uno más sobreviva un año; MS= supervivencia mediana; NA= no aplicable; NS= no diferencias significativas.; (*) dos dosis de paclitaxel

Resultados en cáncer de ovario. (48-50) (Tabla 12). La combinación de paclitaxel+platino mejora en más de 9 meses la supervivencia mediana y asciende la tasa de supervivencia la año un 17% (efectividad A aunque la QoL no ha sido medida). Las otras dos combinaciones estudiadas ejercen una acción menos eficaz y no es posible aplicar la comparación completa en uno de los esquemas. Cada mes de aumento de la SM precisa de 1.721 € adicionales (20.650 € por cada año adicional de vida) y el Coste por NNT asciende a 36.140 €. Es interesante señalar que el topotecán presenta igual efectividad que paclitaxel en segunda línea y resulta menos costoso.

Tabla 12. Resultados de la evaluación de eficacia y coste-efectividad de los nuevos esquemas empleados en pacientes con cáncer localmente avanzado y metastásico de ovario.

Tto. estándar	Tto. nuevo	RAR %	ΔMS mes	NNT	Nivel Eficacia		Calidad Evidencia	Coste diferencial	Coste mes ΔMS	Coste NNT
					QoL	Global				
1ª Línea										
Cisplatino + Cycloph. ⁴⁸	Paclitaxel + Cisplatino	17	14	6	-	A	1	1.339	1.720	36.140
2ª Línea										
Topotecan ⁴⁹	Doxorubicina liposomas	NA	0,56	NA	-	D	4	712	NA	NA
Paclitaxel ⁵⁰	Topotecan	NA	NA	NA	NS	D	2	-441	NA	NA

RAR=reducción de riesgo absoluta; NNT= nº de pacientes que se necesitan tratar para que uno más sobreviva un año; MS= supervivencia mediana; NA= no aplicable; NS= no diferencias significativas.

Resultados en tumores cerebrales. (51-53) (Tabla 13). La temozolamida mejora la SM en 1,7 meses y la tasa de supervivientes a los 6 meses un 16% (diferencia no significativa), con mejora de la calidad de vida (efectividad C/D). El estudio que soporta su uso es uno en Fase II (FE, 3). Usado en estas indicaciones ocasiona un gasto adicional de 3.250 € por mes de aumento de supervivencia mediana y 35.860 € de Coste por NNT a los 6 meses.

Tabla 13. Resultados de la evaluación de eficacia y coste-efectividad de los nuevos esquemas empleados en pacientes con tumores cerebrales.

Tto. estándar	Tto. nuevo	RAR %	ΔMS mes	NNT	Nivel Eficacia		Calidad evidencia	Coste diferencial	Coste mes ΔMS	Coste NNT
					QoL	Global				
Glioblastoma										
Procarbazina ⁵¹	Temozolamida	16	1,7	7	+ ⁵³	C/D	3	1.703	3.250	35.812
Astrocitoma anaplásico										
	Temozolamida ⁵²	NA	NA	NA	-	-	3	NA	1.705	NA

RAR= reducción de riesgo absoluta; NNT= Nº de pacientes que se necesitan tratar para que uno más sobreviva un año; MS= supervivencia mediana; NA= no aplicable; NS= no diferencias significativas.

DISCUSIÓN

Este estudio se enmarca en una estrategia más amplia de evaluación de las prácticas clínicas y de tecnología sanitaria que se ha llevado a cabo en un hospital determinado durante los últimos cuatro años. Se ha partido de una serie de datos concretos (evolución de los consumos en citostáticos y del número de pacientes atendidos), para plantear el modo de resolver otras cuestiones más amplias.

Se ha pretendido, además, mantener dos premisas a lo largo de todo el estudio. La primera de ellas, asegurar una relación de los clínicos con el equipo de investigación, tan activa como fuera posible, ya que esta revisión se planteaba de cara a inducir cambios reales en las prácticas, cuando ello fuera necesario. La experiencia no ha estado exenta de dificultades, que ya han sido sistematizadas por otros autores (54). Pese a ello, ha existido en todo momento un intercambio continuo de información y un consenso en cuestiones básicas.

La segunda premisa fue adoptar, por acuerdo, una actitud favorecedora de la evaluación positiva de los diferentes usos de los fármacos estudiados. De ahí que, en los casos de duda, se hayan escogido los estudios que mostraban un mayor beneficio para el fármaco. No se pretendió realizar una revisión sistemática de la literatura, dado que no se realizaron búsquedas exhaustivas, ni valoración crítica de la calidad de los estudios. Sin embargo, es posible afirmar que en este material se encontraban los artículos más usados por los clínicos para justificar la incorporación de dichos fármacos. Resultará sin duda de gran interés un estudio centrado en esta bibliografía ya que, en definitiva, es el producto de una parte importante de la investigación clínica en la oncología de los últimos años.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio presenta algunas limitaciones generales. En primer lugar, la escala de valoración que proponemos se basa en el uso de una serie de variables consideradas robustas para el establecimiento de la eficacia y de la calidad de vida. Pero como hemos visto, en 11 de los 18 esquemas estudiados (Tabla 8) no se aporta suficiente información para poder aplicarla o no existen diferencias en los resultados. Hay que resaltar que son, no obstante, estudios que han hecho posible el cambio en los tratamientos y la introducción de estos fármacos.

Por otro lado, la evaluación económica se ha realizado mediante un análisis de coste-efectividad incremental, utilizando los costes directos por medicación citostática, según precio de referencia en el hospital en diciembre de 2000. Se consideró que el resto de factores que pueden generar costes se mantienen constantes entre las dos alternativas por lo que las estimaciones podrían variar de haberse tenido en cuenta otros parámetros.

Tampoco han sido estudiadas todas las localizaciones tumorales en las que estas drogas son usadas en estos momentos. No incluimos, por ejemplo, los cánceres de próstata o vejiga, ni tampoco localizaciones digestivas como estómago o páncreas, o cánceres microcíticos de pulmón. Las razones han sido de orden estrictamente prácticas. Hemos estudiado

los tumores de colon, mama y pulmón por presentar una elevada prevalencia y un uso muy extendido (y en crecimiento, cabe añadir) de la quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada. Y los tumores de ovario y cerebro, menos frecuentes, por representar los extremos de mayor y menor efectividad respectivamente de las localizaciones en los que se incluye el uso de estos nuevos fármacos.

PERTINENCIA DEL ESTUDIO

Pese a estas limitaciones el estudio nos parece pertinente. Como se planteaba en los objetivos, hemos pretendido de una parte evaluar la práctica clínica en Oncología en lo que tiene que ver con la introducción de innovaciones en los tratamientos y los beneficios para el paciente y, de otra, mostrar la utilidad de una escala de evaluación diseñada a tal efecto. Es además interesante debido a que parte de un análisis de las prácticas clínicas en un centro concreto. Ambos objetivos están claramente relacionados entre sí.

Aunar en un conjunto de pocas variables de manejo relativamente fácil y habitual entre oncólogos, criterios de eficacia y calidad de vida por un lado y de calidad bibliográfica (o calidad de la evidencia según la terminología actual) y coste económico, por otro, resulta bastante necesario (1,17,55), especialmente en momentos en los que la participación del paciente se reclama cada vez más y en las que el papel del médico es vital, a condición de ofrecer la mejor información disponible y, en cualquier caso, con ausencia de sesgos excesivamente manifiestos (56).

¿CUÁNDO UN TRATAMIENTO PALIATIVO? DEFINICIÓN DE UN TIPO DE PRÁCTICAS

El tratamiento de pacientes de cáncer avanzado ha cambiado de forma sustancial en fechas recientes (57). Probablemente, en este cambio tienen que ver la introducción de fármacos como los aquí estudiados y otras tecnologías, que han modificado de forma sutil lo que se ha venido entendiendo por tratamientos paliativos. Es de hecho frecuente encontrar tratamientos que se administran con *intención radical*, cuando en realidad lo único que supone es un incremento notable en la toxicidad que el clínico (no el paciente) está dispuesto a entender como razonable. Un ejemplo, pero no el único, de lo que acabamos de comentar es el tratamiento con quimioterapia intensiva y trasplante de médula ósea en cáncer de mama (58) que llegó a convertirse en una propuesta de tratamiento estándar, primero en pacientes con metástasis y luego como tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo. La morbimortalidad asociada no resultaba nada despreciable. Sin embargo, los resultados en términos de mejoras que el paciente sienta como interesantes no son siempre tan evidentes o tan entusiastas (59,60). Podría pensarse que ante situaciones vividas como desalentadoras por el profesional, se estableciera un tipo de respuesta que justificase con excesiva facilidad cualquier terapéutica, aunque sin resultados, capaz de “ofrecer esperanza” de mejora para el enfermo (61).

Un primer dato que resulta interesante destacar es cómo muchos fármacos son aprobados partiendo de unos resultados que no aportan un claro beneficio, poco consistentes o provenientes de ensayos clínicos no comparativos en Fase II. Los requisitos que hoy se exigen para que dicha aprobación se produzca en nuestro país se recogen en la Ley General del Medicamento que parece ser una norma poco concreta y sujeta a interpretaciones variables (62). En un sistema público, como el nuestro, la aprobación del uso de fármacos de escasa eficacia, significa delegar en los centros asistenciales la responsabilidad de introducir criterios de racionalidad de cara a la priorización de recursos. La presión recae tanto sobre los médicos, interesados en mejorar los resultados que ofrecer a los pacientes, como sobre los gestores, que deben ajustarse a un determinado presupuesto. Unos y otros mantienen una visión “enfrentada” sobre el asunto, que se manifiesta en una suerte de malentendido continuo entre los unos, en apariencia *sólo* preocupados por *sus* pacientes, y los otros, preocupados, a primera vista, *sólo* de los costes. La eficiencia se ve atrapada en este dilema (63).

A partir de los datos de este estudio se deduce que poco después de su introducción, los nuevos fármacos comienzan a ser utilizados en una forma distinta a la aprobada (el 64% en este estudio) sin ser validados por el Comité de Ética. Este hecho se relaciona con una práctica bastante extendida que consiste en utilizar un tipo de estudio denominado *protocolo asistencial*. Se trataría, en sentido estricto, de ensayos clínicos experimentales (el fármaco no tiene en ese momento una eficacia probada) de menor rigor metodológico, que no aparece contemplado en ningún manual de metodología de investigación clínica, y cuyo uso se justifica por el mal pronóstico del paciente y la imposibilidad de esperar resultados más consistentes. B. Glimelius indica una actitud clara entre algunos profesionales muy dados a usar de forma rutinaria una nueva droga o un nuevo esquema una vez haya sido aprobado, aun sin un beneficio claro o muy modesto, frente a otros, de comportamiento más cauto. (64) En ambos extremos prevalece el criterio exclusivo del médico.

En consecuencia, cuándo tratar a estos pacientes o mejor con qué tratarlos, son preguntas que consideramos relevantes. La respuesta debería basarse, en primer lugar, en el grado de certeza que tengamos de que el tratamiento provoca beneficio, certeza que depende de la calidad del estudio. Y, en segundo lugar, en la cantidad de este beneficio (medida de la eficacia). Aun reconociendo lo complejo de la relación médico paciente, particularmente cuando existen pocas posibilidades de éxito, una propuesta interesante a la hora de considerar un determinado tratamiento en pacientes con cáncer avanzado es la sugerida por Ranghammar *et al.*, entre otros, que cifran este beneficio en una mejora reconocida de 3-4 meses en la supervivencia que afecte al menos al 20% de los pacientes tratados (3,20,21). Este aumento en la supervivencia debería además acompañarse de una mejora en la calidad de vida (no sólo de la toxicidad de los tratamientos). Esta valoración corresponde a los niveles A y B de la escala de Ferguson que, como aparece en la Tabla 3, se observa en sólo 3 de los esquemas empleados en primera línea y en uno de los empleados en 2ª línea.

En resumen, además de una rápida incorporación de todos los medicamentos disponibles, llama la atención la profusión de esquemas distintos empleados para las mismas situaciones clínicas y en un corto período de tiempo (Tablas 4 y 5). Necesariamente el número de pacientes incluido en cada uno de ellos es pequeño, con lo que considerarlos como tratamientos estándares resulta muy relativo. Esta parece ser una tendencia bastante generalizada (14) y quizá una explicación razonable habría que buscarla en la adopción de una política de ensayo clínico muy extendida entre los oncólogos que, sin embargo, como estamos analizando, produce unos resultados controvertidos. Sin embargo, esta dinámica es sólo aparente ya que es bien conocido, por otra parte, que el número de pacientes que son evaluados en ECC aleatorizados es muy pequeño, cuando se compara con el total de pacientes a los que se diagnostica la enfermedad (65). La revisión de la Agencia Sueca de Evaluación de Tecnología (SBU), señala un 6% de pacientes con cáncer de colon y recto, y un 12% de pacientes con cáncer de ovario (64). Una reciente evaluación llevada a cabo en Inglaterra (66) encuentra menos del 5% de los pacientes con cáncer de pulmón.

Así parecen coexistir ECC y ensayos o protocolos asistenciales que rara vez son estudios en auténtica Fase IV y que permiten adelantar una hipótesis plausible sobre este estilo de prácticas que reproduce con bastante proximidad el modelo propuesto por Dixon (67) para explicarnos cómo se diseminan las estrategias de tratamiento y la tecnología:

- 1.- Una producción rápida de ECC con nuevos esquemas, de calidad muy desigual y en diversas fases, cuya comparación resulta difícil debido a que existen diferencias sustanciales entre ellos (distintas drogas, dosis, esquemas), y que se publican sin alcanzar suficiente madurez.
- 2.- Los resultados de estos ensayos permiten la aprobación del fármaco.
- 3.- Estos son incorporados con celeridad y con escasa valoración crítica. Se transforman muy rápidamente en nuevos esquemas o ensayos con modificaciones de dosis, combinaciones de drogas o situaciones clínicas en las que se emplea.
- 4.- Estos nuevos esquemas son considerados como *protocolos asistenciales* o como ensayos clínicos que, al emplear fármacos ya aprobados, parecen no precisar la revisión del Comité Ético ni otros requerimientos metodológicos de los ECC, con menoscabo de la calidad y la cantidad de información que debe tener el paciente para dar un consentimiento a la terapéutica.
- 5.- Los resultados de estos nuevos ensayos son comunicados con prontitud en otros foros, originando nuevas modificaciones y consolidando, junto a ciertas mejoras terapéuticas, una inercia de práctica clínica como la descrita.

¿QUÉ MEDIDA DE LA EFECTIVIDAD Y DE LA CALIDAD DE VIDA ES CORRECTA?

Este panorama hace más necesario si cabe que dispongamos de instrumentos para poder evaluar la eficacia y la efectividad de nuestras actuaciones frente al paciente con cáncer. Especial atención merece el uso frecuente de un gran número de medidas intermedias del resultado, como la tasa de respuesta o su duración, el tiempo hasta la progresión y otras (68), que inciden de forma negativa en la comparabilidad de los estudios.

Estos puntos están muy presentes en la práctica oncológica y han sido objetos de recientes revisiones de consenso (69). Pueden ser también analizados en el contexto de una mayor participación del paciente en la toma de decisión de su propio tratamiento y vuelven a subrayar el papel del médico en la información que el paciente recibe (56). Es lógico pensar, como puntualizan Slevin y cols., que el profesional puede tener un criterio sesgado a la hora de considerar, en un sentido o en otro, la necesidad de aplicar un determinado tratamiento. En su estudio, uno de los más citados y conocidos, mostraba cómo los pacientes tenían una mayor propensión a tratarse que los profesionales (70). Quizá la menor confianza que los especialistas mostraban tenga que ver con un conocimiento más realista de las incertidumbres en torno a la eficacia de los tratamientos y los efectos secundarios que ocasionan (66).

De acuerdo con los resultados que presentamos, estos regímenes nuevos ofrecen un beneficio muy modesto para los pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico de las localizaciones estudiadas cuando se compara con los tratamientos considerados estándar. De los 18 esquemas sólo 7 ofrecen algún incremento en los resultados, con mejoras del 10% en la supervivencia al año y un incremento en la mediana de supervivencia de uno o dos meses en promedio. Además, la QoL no mejora necesariamente: sólo un régimen (plaquitaxel + platino, en cáncer de ovario) mostró un aumento significativo de la supervivencia y una mejora de la QoL.

En esta evaluación hemos utilizado, para medir la eficacia de los diferentes esquemas, dos resultados (*endpoints*) cuyo uso parece contar con un amplio consenso y que no suelen faltar en los estudios publicados: **la tasa de supervivencia al año y la supervivencia mediana**. Una transformación, fácil e interesante a partir de la primera de ellas, es la RAR y el NNT, desarrolladas por el grupo de trabajo de MBE (27). Ambas, aun reconociendo que conllevan una cierta pérdida de información respecto a otros parámetros, están siendo consideradas medidas de valor apreciable a la hora de expresar los resultados y de comunicar al paciente sus expectativas. De hecho, es posible encontrar valores de estos parámetros, especialmente del NNT, para muchas intervenciones terapéuticas conocidas (71). En nuestra opinión, las ventajas del uso del NNT son superiores a los inconvenientes de su uso para definir resultados que ocurren en un período de tiempo variable (42). En cualquier caso, los eventos considerados en este estudio ocurren en el período de tiempo entre los 6 y 12 meses. El tiempo hasta la progresión (TP) es una medida indirecta que empleamos para considerar la duración del tratamiento a efectos de su repercusión en los costes, aunque un valor alto también lleva implícita una mejora en la supervivencia y, en cualquier caso, podría ser sustituido por el valor numérico del número de ciclos administrados.

En relación con la medida de la calidad de vida, aun reconociendo el esfuerzo desarrollado tanto metodológico como práctico en los últimos años, menos de un 10% de los ECC incorpora este tipo de medidas (73,74). Existe un buen número de cuestionarios validados, tanto generales para pacientes con cáncer, como específicos para ciertas localizaciones (75,76). Como quiera que la medida de este importante parámetro está en estos momentos sometida a discusiones metodológicas no resueltas (25,26,74), hemos tenido en cuenta la que los diferentes autores de los artículos proponen, diferenciando entre medidas explícitas y aquellas que presentan sólo una exposición de los efectos secundarios de la quimioterapia. Estas últimas son difíciles de valorar de forma global y, sobre todo, difíciles de comunicar en toda su extensión al paciente: éste deberá elegir, por ejemplo, entre una significativa disminución de los vómitos y la alopecia, o entre menores neurotoxicidad, granulocitopenia y episodios febriles y una probabilidad pequeña pero existente de muerte atribuible al tratamiento. La toxicidad resulta probablemente determinante para pacientes con expectativas de vida cifrada en escasos meses, tiempo en el que en buena parte deberán estar recibiendo tratamiento quimioterápico, pero no es el único determinante de la calidad de vida.

Así, con parámetros como los señalados, es posible aplicar escalas de efectividad como la descrita, que tiene la ventaja de poder resumir una información más amplia y clasificar de esta manera los esquemas de tratamiento y la propia bibliografía (77). Cuando hemos hecho este ejercicio en los esquemas aquí considerados, lo que se observa es que la efectividad de los mismos es muy moderada y, en muchos casos, inexistente. Como quiera que, además, los estudios analizados se centran en la eficacia, habría que tener en cuenta que, en la práctica cotidiana, en la que se valora la **efectividad**, los resultados podrían ser peores. Resulta por lo demás muy llamativa la escasa consideración que, a efectos prácticos, tiene la calidad de vida.

¿QUÉ MEDIDA DE COSTES?: COSTE EN RELACIÓN CON EFECTIVIDAD

Las consideraciones económicas en forma de estudios reproducibles y comparables es un asunto controvertido que abunda, a nuestro modo de ver, en el divorcio existente entre la práctica clínica y sus repercusiones económicas (78,79). Diversos autores han señalado cómo esta dificultad se añade a la hora de establecer criterios económicos en el debate de las prácticas clínicas (65). Además, no todos los profesionales, particularmente en los sistemas públicos de salud, están de acuerdo en que conseguir los resultados esperados al menor coste posible, es un imperativo ligado a su profesión y no un sesgo economicista o un problema ajeno. De modo que es frecuente que sean aspectos considerados secundarios o incluso perversos (80,81,82).

Sin entrar en este debate, resulta evidente que es necesario disponer de cierta información económica para hacer una práctica eficiente (82) y que la información económica que necesitamos es aquella que seamos capaces de utilizar a la hora de tomar las decisiones clínicas que podamos, en definitiva, incorporar a nuestras prácticas (1,7). Por tanto, una manera de salvar esta aparente contraposición entre efectividad y costes puede ser aquella valoración económica que, aun siendo parcial, pueda

ser entendible y manejable por el clínico. Quizá la primera observación deba ser, que *“sin eficacia, definida como impacto de la supervivencia o reducción significativa de la morbilidad, hay poco que decir del coste-efectividad”* (81).

La propuesta que hacemos aquí (**CD por mes de tratamiento, coste por NNT, y coste por mes de aumento de SM o coste-efectividad incremental**) reúne, a nuestro modo de ver, los requisitos básicos para su uso. Pese a tener en cuenta sólo los costes de la medicación citostática, existen algunos argumentos que pueden validar su uso en oncología. En efecto, diversos estudios han mostrado dos hechos: 1º) un incremento neto en los costes de la atención al paciente oncológico avanzado y, 2º) que este aumento depende fundamentalmente del coste en la medicación (citostáticos y de soporte) que se sitúan entre el 20 y el 40% del total (6,55,82). La información que proporciona la diferencia de los costes de 4 semanas de los distintos tratamientos resulta clara y su interpretación no presenta dificultad.

El coste por cada paciente más que sobrevive al año relaciona los costes con el beneficio que el paciente obtiene: el NNT tiene directamente que ver con la ganancia en supervivencia al año de un tratamiento frente a otro. Un NNT grande indicaría una mejoría escasa, mientras que un valor pequeño habla de una mayor efectividad. La inclusión del TP, permite considerar el tiempo que el enfermo está en tratamiento, lo cual se relaciona tanto con el coste como con el beneficio para el paciente: períodos mayores de TP significan una mayor duración de la supervivencia y de la duración del tratamiento.

El incremento de los costes de los nuevos tratamientos citostáticos es evidente, como se mostraba en las Figuras 1 y 2. El coste adicional de cada mes de aumento de la SM, cuando se produce, supone en promedio 6.415 €, y el coste por cada paciente más que sobrevive al año, alrededor de 87.767 €. Sin embargo, lo verdaderamente interesante de subrayar es que los esquemas que muestran una efectividad A o B presentan similar coste-efectividad que otras actividades sanitarias (83), con unos costes por cada año de vida ganado de 33.157 €, en promedio.

La práctica clínica se construye y define a través de una serie de rutinas y comportamientos relativamente estandarizados que aportan la lógica necesaria a un sistema de trabajo. En Oncología, el desarrollo de un tipo de prácticas clínicas, muy dadas a la investigación sobre los posibles beneficios de nuevas armas terapéuticas, hace prevalecer una acelerada introducción y reposición de nuevos fármacos sin que los resultados lleguen a ser maduros. En muchos hospitales los esquemas aquí analizados representan el tratamiento habitual para numerosos pacientes en estas situaciones clínicas y no se limitan a ensayos clínicos controlados. Parece evidente que debe ser aplicado un mayor rigor crítico en la evaluación de los estudios sobre nuevos tratamientos tanto por las autoridades sanitarias que aprueban su uso en el sistema público como por los propios profesionales. Se asumen beneficios sobrevalorados que no se sustentan en los estudios publicados. Los profesionales hemos de analizar estos estilos de prácticas en el contexto de una mayor participación del paciente en la toma de decisión de su propio tratamiento (84) y huir en lo posible de actitudes paternalista y de cierta “candidez metodológica” que resultan contraproducentes, al ignorar el verdadero grado de autonomía que los pacientes reclaman (85).

La metodología presentada en esta revisión puede ayudar a incrementar la transparencia y el rigor científico de la toma de decisiones y mejorar el entendimiento entre clínicos y gestores.

CONCLUSIONES

1. La introducción de los fármacos estudiados supone una mejora muy discreta en la efectividad de los tratamientos frente a las alternativas existentes. Salvo para el cáncer de ovario, estas mejoras pueden suponer un aumento de las expectativas de supervivencia al año para una 10 % de pacientes, o de incrementos en la mediana de supervivencia, de uno o dos meses.
2. La calidad de vida no se mide y cuando se hace no necesariamente se ve favorecida con los nuevos esquemas.
3. Es necesario un mayor rigor crítico a la hora de introducir nuevos esquemas y una cuidadosa evaluación de los resultados que producen.
4. Para este análisis es necesaria una metodología centrada en la calidad de la evidencia científica, la cantidad del beneficio y la medida de la calidad de vida.
5. Se constata en nuestro medio el aumento de los costes en los tratamientos de pacientes oncológicos avanzados y metastásicos de las localizaciones estudiadas. Este aumento se relaciona estrechamente con el uso de fármacos más costosos y que repercuten escasamente en la mejora de los resultados.
6. Desde el punto de vista de la utilización de servicios, una mejora organizativa interesante pasa por la creación de una unidad centralizada de preparación de citostáticos, encargada además de evaluar y mejorar el uso apropiado de los mismos.

REFERENCIAS

1. Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatment for advanced cancer: and approach to prioritization. *Br J Cancer* 2000; 83: 1268-1273.
2. Beck WT, Dalton WS. Mecanismos de resistencia a Drogas (5ª edición). En De Vita, Hellman S, Rosenberg SA (Edit.). *Cancer: Principios y Prácticas de Oncología*. New York: Lippincot; 1997.
3. Ranghammar P, Brorsson B, Hygren P, Grimelins B, for the SBU-Group. A prospective Study for the Use of Chemotherapy in Sweden and Assessment of the UE in Relation to Scientific Evidence. *Acta Oncol* 2001; 40: 391-411.
4. Khuri FR, Herbst RS, Fossella FV. Emergins Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 739-744.
5. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare Study II. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. IARC Scientiphic Publication nº 151.
6. Berenson R, Holuhan J. Sources of the Growth in Medicare Physician expenditure. *JAMA* 1992; 267-691.
7. Smith TJ, Hillner BE, Desch ChE. Efficacy and Cost-Effectiveness of cancer treatment: Rational Allocation of Resources Based on Decision Analysis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1460-1474.
8. Evans WK. A comparation with standard chemotherapy and best supportive care: Cost-effectiveness of vinorelbine alone, vinorelbine plus cisplatin for stage IV NSCLC. *Oncology* 1998; 12:3038-3048.
9. Brown RE, Hutton J. Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anti-Cancer Drugs* 1998; 9: 899-907.
10. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized clinical trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1301-1309.
11. Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. A rapid and Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. *Health Technol Assess* 2000; 4: (17).
12. Dinnes J, Cave C, Huang S, Major K, Milne R. The effectiveness and cost-effectiveness of temozolamide for the treatment of recurrent malignant glioma: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: (13).
13. Evans DB, Tandon A, Murray Ch JL, Laner JA. Comparative Efficiency of National Health Systems: Cross National Econometric Analysis. *BMJ* 2001; 323:307-310.
14. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, et all. Resultados decepcionantes tras 22 años de ensayos de fase III sobre cáncer de pulmón no microcítico avanzado. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1734-1742.

15. Hoel DG, Davis DL, Miller AB. Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries. 1969-1986. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:313-320.
16. Bailar JC 3rd, Smith EM. Progress against cancer? *N Engl J Med* 1986; 314:1226-1232.
17. Rubens RD. Key issues in the treatment of advanced breast cancer. *Pharmaco Economics* 1996; 9:1-7.
18. Nygren P, Glimelins B, for the SBU-group. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Report on Cancer Chemotherapy. Project objectives, the Working Process, Key Definitions and General Aspects on Cancer Trial Methodology and Interpretation. *Acta Oncol*. 2001; 40:155-165.
19. Department of Health (Reino Unido). NHS Cancer Plan. London: Department of Health. Sep 2000.
20. Norges Offentlige Utredningar. Care and Knowledge. *Norsk Kreftplan* 1997; 1997 nov; 20. (citada en 2).
21. Consensus Statment. Cytostatic drug treatment in advanced cancer. MFR. Spri, Stockholm 1990.
22. Toukin K, Tritchler D, Tannock I. Criteria of tumour response used in clinical trials of chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985; 3: 870-875.
23. Buyse M, Thirio P, Carlson R, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P for the Meta-Analysis group in Cancer. Relatio between tumour response to first line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 356: 373-378.
24. Freedman LS, Granbard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for cronic disease. *Stat Med* 1992; 11:167-78.
25. Moinpour CM, Measuring quality of life: an emerging science. *Semin Oncol* 1994; 21:48-63.
26. Aaronson NK. Quality of life research in cancer clinical trials: A need for common rules and language. *Oncology* 1990; 4: 59-66.
27. Sackett DL, Richardson WS, Rosenbery W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone; 1997.
28. Expósito J, Aguayo E, Rodríguez M. Tratamientos oncológicos basados en la evidencia. *Med Clin* 1999; 112: 465-469.
29. Smith R. Doctors, unethical treatment and turning a blind eye. *BMJ* 1989; 1: 125-126.
30. Sacristán JA. Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Introducción. En Sacristán JA, Badía X, Rovira J (Edit.) *Farmacoeconomía : Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos SA; 1995.
31. Siegler M. Falling off the pedestal: what is happening to the traditional doctor patient relationship?. *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 461-467.
32. Drummond MF. *Methods for economics evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 1997.

33. Hill GR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the Interpretation of Pharmacoeconomics Analysis. A review of Submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000; 283: 2116-2121.
34. McKibbin A, Eady A, Marks S. PDQ evidence-based principles and practice. Hamilton: BC Decker Inc.; 1999.
35. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek p, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
36. Cunningham D. Mature results from three large controlled studies with raltitrexed ('Tomudex'). *Br J Cancer* 1998, 77 Suppl 2: 15-21.
37. Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J. Et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
38. Fossella FV, DeVore R, Kerr R, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum containing chemotherapy regimens *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
39. Bonomi P, KyungMann K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinski E, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-631.
40. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomised phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-3530.
41. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, Arberola V, Massuti B, Carrato A. et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-3530.
42. Le Chevalier T, Brisgand D, Soria JC, Douillard JY, Pujol JL, Ruffie P, Arberola V et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2001; 6 Suppl 1: 8-11.
43. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
44. Naholtz JM, Falkson G, Chan S. (TAX306 group). A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel to doxorubicin and cyclophosphamide as first line CT for MBC. *Breast* 1999; 8: 213.

45. Kornek GV, Ulrich-Pur H, Pentz M, Haider K, Kwasny W, Depich D, et al. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2001; 19: 621-627.
46. Dieras V, Marty M, Tubiana N, Corette L, Morvan F, Serin D et al. Phase II randomized study of paclitaxel versus mitomycin in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (4 Suppl 8): 33-9.
47. Nabholz J, Senn H, Bezwoda W, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-1424.
48. McGuire VP et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
49. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore M. Interim analysis of a phase III randomized trial of Doxil/Caelyx versus topotecan in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer. Abstract ASCO 36th. Annual Meeting Mayo 2000; 19:380
50. Ten Bokkel HW, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183-2193.
51. Yung W. A phase II study of temozolamide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 588-593.
52. Yung WKA, Prados DM, Yaya-tur R, Temodal Brain Tumor Group. Multicenter phase II trial of temozolamide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2762-2771.
53. Osaba D, Brada M, Yung WKA, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolamide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1481-1491
54. Thorsen T, Mälekä M. (Edit.) Changing Professional Practice. Theory and Practice of Clinical Guidelines Implementation. Copenhagen: Danish Institute for Health Services Research and Development; 1999.
55. Karlsson G, Nygren P, Glimelius B for the SBU-group. Economic Aspects of Chemotherapy. *Acta Oncol* 2000; 40: 412-433.
56. Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA. Survey of Breast Cancer Patients Concerning Their Knowledge and Expectations of Adjuvant Therapy. *J Clin. Oncol* 1998; 16: 515-521.
57. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMJ* 1998; 317: 771-775.
58. Welch HG, Mogilnicki J. Presumed benefit: Lesson from the American experience with marrow transplantation for breast cancer. *BMJ* 1998; 317: 771-775.

59. Murray Ch JL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Global Burden of Disease Study. Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
60. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CMJ, Coebergh JWW, Damhuis RAM, Faivre J, Martínez-García C, Pawlega J, Ponce de Leon M, Pottier D, Raverdy N, Williams EMI, Berrino F. Understanding variation in survival for colorectal cancer in Europe: a EUROCORE high resolution study. *Gut* 2000; 47: 533-538.
61. Expósito J. Las decisiones en Oncología 1: ¿Cómo decidimos?. *Oncología* 1995; 7: 67-72.
62. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306, de 22 de diciembre 1990. (España)
63. Scicluna H, Hunt P, Marinker M. Guaranteed entitlement to health care. En Lenaghan J. (edit) *Hard Choices in Health Care*. London. BMJ Publishing Group; 1997. p. 7-27.
64. Glimelius B, Bergh J, Brandt L, Brorsson B, Gunnars B, Hafstrom L et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of chemotherapy effects in some major tumour types--summary and conclusions. *Acta Oncol* 2001; 40: 135-154.
65. Spiro SG, Gower NH, Evans MT, Facchini FM, Rudd RM. Recruitment of patients with lung cancer into randomised clinical trial: experience at two centres. *Thorax* 2000; 55: 463-465.
66. Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hewiston P, Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2001; 5: (32).
67. Dixon A. The evolution of clinical policies. *Med Care* 1990; 28: 201-220.
68. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
69. Geham EA, Tefft MC. Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)?. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 179-181.
70. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with those of doctors, nurses and general public. *BMJ* 1990; 300: 1458-1460.
71. Table of NNts [Internet]. Bandolier [Internet] apr 1998 [consultado en 10/10/2002]; (50). URL: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band50/b50-8.html>.
72. Lubsen J, Hoes A, Grobbee. Implications of clinical trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet* 2000; 356: 1757-1759.
73. Sanders C, Egger M, Donovan J. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: Bibliographic study. *BMJ*; 1998; 317: 1191-1194.
74. Gunnars B, Nygren P, Glimelius B for the SBU-group. Assessment of Quality of Life During Chemotherapy. *Acta Oncol* 2001; 40: 175-184.

75. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of Cancer Treatment for Technology Assessment and Cancer Treatment Guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14: 671-679.
76. Potosky AL, Harlan LC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, et al. Prostate Cancer Practice Patterns and Quality of Life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1719-1724.
77. Desch Ch E, Benson III AB, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, et al. Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guideline by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-1321.
78. Eddy DM. Three Battles to Watch in the 1990s. *JAMA* 1993; 270: 520-526.
79. Grimes DA. Technology Follis. The Uncritical Acceptance of Medical Innovation *JAMA* 1993; 269: 3030-3033.
80. Task Force on Principles for Economics Analysis. Economic Analysis of Health Care Technology. A report on Principles. *Ann Intern Med* 1995; 122: 61-70.
81. Smith TJ, Bodurtha JN. Ethical Considerations in Oncology: Balancing the Interest of Patients, Oncologists and Society. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2464-2470.
82. Williams A. Health economics: The end of clinical freedom?. 1988; 297: 1183-1186.
83. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guideline for using clinical and economics evaluations. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 473-481.
84. Stacy J. Teratologies. A cultural study of cancer. London: Routledge; 1997.
85. Fried TR, Bradley EH, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 2002; 346: 1061-1066.