

# Revisión de análisis económicos sobre tecnologías emergentes en oncología

*Luís Quecedo Gutiérrez<sup>1</sup>, Juan del Llano Señaris<sup>2</sup>, María Luz Amador<sup>3</sup>*

1 Fundación Gaspar Casal, Madrid.

2 Fundación Gaspar Casal, Madrid.

3 Roche Farma España

## Resumen

**Introducción:** Se realiza una revisión sistemática de estudios de evaluación económica sobre la aplicación de la genómica y proteómica en el área oncológica. El objetivo es evaluar tecnologías diagnósticas o terapéuticas emergentes cuyo ratio coste-efectividad permita que sean socialmente aplicables en los diferentes sistemas de salud.

**Métodos:** Se analizan los estudios relevantes disponibles de los últimos 10 años en las bases de datos Medline, Embase, Cancerlit y Cochrane Library.

**Resultados:** Se analizaron 14 estudios: 5 sobre cáncer de mama, 8 en neoplasias colorrectales y 1 en neoplasia urológica. De los estudios analizados, 4 fueron estudios de coste-utilidad, 9 fueron de coste-efectividad y 1 fue de minimización de costes.

**Discusión:** En el contexto del consejo genético del cáncer de mama, el análisis de la secuencia genética del BRCA 1 y 2 obtiene un ratio coste-efectividad favorable. En el cribaje de pacientes con sobreexpresión de la proteína HER-2, la utilización del HercepTest con confirmación mediante FISH ha demostrado mejor ratio coste-efectividad que la utilización aislada de FISH. Los test basados en microarray-test, Oncotype Dx y MammaPrint muestran un gran potencial como herramientas para el análisis del riesgo de recurrencia y perfiles de expresión génica. En el cáncer hereditario colorrectal, la identificación del APC, MSI, y genes MLH1 y MSH2 mediante test específicos mejora la supervivencia y los resultados obtenidos mediante el consejo genéticos de los familiares. En cáncer prostático, los test de ploidía de ADN son relativamente baratos y obtienen resultados de AVAC elevados.

**Conclusión:** Existe en la actualidad un incremento significativo de estudios de análisis económicos relacionados con aplicaciones en el área de la genómica. Estos estudios constituyen una importante aportación para el trabajo de los gestores y personal sanitario a la hora de decidir la pertinente incorporación de las contribuciones de la genómica en el área de la oncología.

**Palabras clave:** cribaje genético, farmacogenómica, análisis de costes, oncología, cáncer.

## Introducción

Cuando se evalúa la respuesta de un agente terapéutico, una observación común de los facultativos es la gran variabilidad de la respuesta entre distintos individuos. Esta variabilidad está asociada a las características genéticas individuales, las cuales están moduladas, además, por factores fisiológicos, patológicos y ambientales. La impronta genética de un individuo influye en los factores farmacogenómicos que determinan la concentración del fármaco en el sitio de acción y los factores farmacodinámicos implicados en la acción específica del fármaco y sus reacciones adversas. En la práctica, significa la posibilidad de diseñar estrategias de tratamiento personalizado basadas en el perfil genético específico de cada paciente, con el consiguiente impacto en la toma de decisiones en política sanitaria.

Un concepto básico en farmacogenómica es que la respuesta terapéutica a un determinado fármaco no es consistente ni predecible, en gran parte debido a las variaciones genéticas individuales que afectan bien al receptor específico del fármaco, bien a los mecanismos de transporte celular o a las enzimas que participan en su metabolización. Por ello, uno de los principales objetivos de la farmacogenómica es poder proporcionar tratamientos individualizados, teniendo en cuenta el posible riesgo/beneficio desde las diferentes perspectivas clínicas, sociales, económicas y políticas. De esta forma se determina qué droga o tecnología es la más apropiada para la específica condición de salud de un paciente, así como la posología apropiada para obtener un determinado efecto terapéutico minimizando los probables efectos adversos. El *National Cancer Institute* estima que el gasto global en salud en el año 1996, incluyendo los costes médicos directos, los costes asociados a la mortalidad y las inversiones en investigación, superó los 104 billones de dólares<sup>[1]</sup>. La farmacogenómica aporta el potencial de disminuir costes médicos mediante la identificación de pacientes cuyos tumores responden a determinados tratamientos. Gran parte de la investigación en el área de la oncología se dirige a la identificación de las características fisiológicas de las células tumorales. Esta información permite tomar decisiones a los clínicos sobre la idoneidad de un tra-

tamiento para un determinado tipo de cáncer, minimizando además sus efectos secundarios. El Proyecto Genoma Humano ha promovido el desarrollo de nuevas tecnologías de salud, que han llevado a la práctica médica habitual importantes avances tecnológicos, como la detección y prevención para los pacientes con predisposición genética a determinadas enfermedades, el desarrollo de terapias basadas en ingeniería genética, las drogas o moléculas, y el establecimiento de terapias individualizadas sobre la base de la información genética del paciente.

La genómica puede contribuir en gran medida al avance en el área de la oncología clínica en los siguientes aspectos<sup>[2,3,4]</sup>:

- La elucidación de mecanismos moleculares y celulares, y el desarrollo y el análisis genómico y proteómico de la exploración de técnicas para caracterizar los tumores.
- El desarrollo y la normalización de los protocolos aplicables a la epidemiología, el diagnóstico y la prevención del cáncer esporádico y familiar.
- El desarrollo y la evaluación de nuevos agentes antitumorales, con especial énfasis en la optimización de los agentes activos y la individualización de los tratamientos farmacológicos, sobre la base de factores predictivos.

Un análisis exhaustivo de los posibles beneficios de la farmacogenómica debe llevarse a cabo mediante estudios formales de evaluación económica, incluida la relación coste-efectividad, la relación coste-utilidad y el análisis de minimización de costes, lo que conllevaría una mejor distribución de recursos en el sistema de salud<sup>[5,6]</sup>.

Recientes revisiones sistemáticas sobre la utilización de los cribajes en diversas especialidades médicas sugieren que, a pesar de los pocos estudios de evaluación disponibles, existen pruebas de los potenciales beneficios del cribado genético, no sólo para las poblaciones con alto riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, sino también para la población en general, así como de que la potencial reducción de costes de las pruebas aumente su utilización<sup>[7,8]</sup>. Los actuales estudios de evaluación económica de intervenciones en farmacogenómica desde la perspectiva social deben llevarse a cabo sobre la base de la pre-

valencia, la severidad y la penetrancia de la alteración genética de que se trate, el coste y la disponibilidad de la prueba de diagnóstico, y el costo y la gravedad de sus implicaciones<sup>[9]</sup>.

El objetivo del presente trabajo es identificar las evaluaciones económicas de las tecnologías sanitarias en farmacogenómica dentro del área de la oncología, con el fin de evaluar la pertinencia de su uso en la práctica clínica.

## Material y Métodos

### Estrategia de búsqueda

Se analizan las bases de datos de literatura biomédica más extendidas (Medline, Embase, Cancerlit, Cochrane Collaboration database of systematic reviews and clinical trials), así como las organizaciones de evaluación de tecnologías sanitarias INHATA, CCOHTA y NHSEED. La estrategia recoge aquellos artículos cuya fecha de publicación se encuentra en el periodo comprendido entre los años 1996 y 2008.

Se seleccionaron los descriptores específicos en

lenguaje tanto libre como controlado (MeSH) recogidos en la Tabla 1.

### Criterios de inclusión y exclusión

Incluimos todos los trabajos científicos disponibles sobre las aplicaciones de la farmacogenómica en el área oncológica referentes a aspectos relacionados con el cribaje, consejo genético, tratamiento y potenciales eventos adversos. La metodología utilizada para seleccionar los estudios comienza por el cumplimiento de algunos requisitos básicos, entre ellos la inclusión de la relación coste-efectividad, coste-utilidad o minimización de los costes de evaluación económica<sup>[10]</sup>. Se excluyeron los estudios con análisis de costes meramente descriptivos o que no incluían una comparación o estimación de los resultados finales, así como los que no calculaban los años de vida AVAC ganados. Los estudios seleccionados tienen que incluir información acerca de las pruebas de cribaje utilizadas, las características de la población de estudio o las fuentes de las que procedían los datos que se analizaron, así como las mutaciones genéticas implicadas en las enfermedades en estudio. Los análisis de costes seleccionados deben incluir un análisis de sensibilidad e información sobre la moneda y las tasas de descuento utilizadas en los cálculos. Para ello se utilizó el checklist del Proyecto CHEC (*Consensus Health Economic Criteria*) descrito por Evers<sup>[11]</sup>, con el fin de evaluar la calidad de los estudios seleccionados (Tabla 2).

### Selección de las publicaciones

Dos revisores independientes, que no participan en la redacción de este documento, han evaluado los estudios seleccionados y expuesto los resultados de la búsqueda bibliográfica. Las discrepancias entre ambos se han resuelto por medio del consenso y mutuo acuerdo.

## Resultados

De los 18 estudios identificados, 14 cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión. Cinco de

**Tabla 1.** Descriptores de la estrategia de búsqueda

1	<i>genetic screening</i>
2	<i>gene</i>
3	<i>pharmacogenetics</i>
4	<i>proteomics</i>
5	<i>microarray</i>
6	<i>biochips</i>
7	<i>neoplasm</i>
8	<i>tumour</i>
9	<i>cancer</i>
10	<i>oncology</i>
11	<i>health economics</i>
12	<i>economic evaluation</i>
13	<i>cost benefit analysis</i>
14	<i>cost control</i>
15	<i>cost minimization analysis</i>
16	<i>cost of illness</i>
17	<i>cost utility analysis</i>
18	<i>health care cost</i>
19	<i>drug cost</i>
20	<i>health care financing</i>
21	<i>hospital cost</i>
22	<i>pharmacoeconomics</i>
23	<i>drug approval</i>

Tabla 2

Checklist	Sí	No
1. ¿Está descrita apropiadamente la población en estudio?	..	..
2. ¿Están las alternativas que se comparan claramente descritas?	..	..
3. ¿Está la pregunta de investigación bien definida y planteada para poder ser respondida?	..	..
4. ¿Es el diseño del estudio económico apropiado para el objetivo mencionado?	..	..
5. ¿Es el horizonte temporal elegido adecuado para incluir los costes relevantes y sus consecuencias?	..	..
6. ¿Es la perspectiva real elegida, adecuada?	..	..
7. ¿Los costes son importantes y relevantes para cada alternativa identificada?	..	..
8. ¿Son todos los costes debidamente medidos en unidades físicas?	..	..
9. ¿Están los costes valorados adecuadamente?	..	..
10. ¿Los resultados son importantes y relevantes para cada alternativa identificada?	..	..
11. ¿Están todos los resultados medidos adecuadamente?	..	..
12. ¿Están los resultados valorados adecuadamente?	..	..
13. ¿Se ha efectuado un análisis incremental de los costos y resultados de las alternativas?	..	..
14. ¿Están los costes y resultados futuros descontados adecuadamente?	..	..
15. ¿Están todas las variables importantes, cuyos valores son inciertos, debidamente sometidas a análisis de sensibilidad?	..	..
16. ¿Las conclusiones se desprenden de los datos comunicados?	..	..
17. ¿Comenta el estudio la generalización de los resultados a otros contextos y grupos de paciente/clientes?	..	..
18. ¿Informa el artículo sobre la inexistencia de conflicto potencial de interés entre los investigadores y financiadores?	..	..
19. ¿Se comentan adecuadamente cuestiones éticas y de distribución social?	..	..

ellos están relacionados con aspectos terapéuticos y de detección de cáncer de mama, 8 sobre consejo genético y cribado de cáncer de colon hereditario y poliposis familiar, y 1 sobre el cáncer de próstata (Tabla 3). La Tabla 4 resume los estudios revisados. Se han tenido en cuenta los siguientes aspectos en la revisión de los estudios: tipo de estudio, población del estudio, tipo de mutación estudiada y pruebas o test diagnósticos utilizados, resultados y conclusiones principales. No se incorporaron los trabajos de

Olry de Labry<sup>[12]</sup> al no quedar especificado cuáles son los test utilizados y basarse el estudio en un población ficticia de pacientes de 14 años. Tampoco se consideró la incorporación de los trabajos de Morelle<sup>[13]</sup> y Sevilla<sup>[14]</sup> por evaluar diferentes técnicas del mismo marcador genético y el último por analizar al tiempo tumores de mama y ovario. Finalmente, el trabajo de Vasen<sup>[15]</sup> incorpora datos solamente de cribaje mediante colonoscopia, por lo que no cumple criterios de inclusión.

**Tabla 3.** Estudios de evaluación económica sobre genómica en oncología

	Estudios
Coste-utilidad	4
Coste-efectividad	9
Coste-minimización	1
Cáncer de mama	5
Cáncer colorrectal	8
Otros tumores	1

## Discusión

El cáncer es un importante problema de salud en el mundo desarrollado, con un impacto particularmente más negativo en las poblaciones económicamente menos favorecidas. Las actuales tasas de supervivencia para el cáncer globalmente considerado han aumentado significativamente, pero todavía existe un amplio margen para mejorarlas tanto de la mano de los investigadores como de la de los gestores, en relación con aspectos como la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad<sup>[31]</sup>.

Anteriores revisiones sistemáticas publicadas de evaluaciones económicas sobre las aplicaciones de la farmacogenómica demuestran la escasez de trabajos de calidad disponibles en la literatura científica<sup>[7,8]</sup>. La mayoría de los estudios revisados hasta la fecha se han centrado principalmente en reumatología, hematología y oncología, y se han estudiado principalmente en aquellas poblaciones con alto riesgo de desarrollar o heredar mutaciones genéticas específicas.

Los estudios farmacogenómicos actuales en el área de la oncología se centran en el diagnóstico y cribado de tumores hereditarios de prevalencia elevada. La detección de las mutaciones genéticas subyacentes en determinados tumores malignos afecta directamente el seguimiento de probandos positivos, así como a sus familiares de primero y segundo grado, cuyo pronóstico y calidad de vida pueden ser modificados como resultado de sus análisis. En este sentido, se ha establecido que un número significativo de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama reciben tratamientos innecesarios que no son beneficiosos<sup>[32]</sup>. El coste de la sobreutilización o el tratamiento de pacientes que no deberían ser candidatos

es significativamente elevado, no sólo en términos económicos, sino también en relación con su toxicidad a corto plazo, y desde una perspectiva social con sus efectos sobre la calidad de vida y la disminución de los recursos disponibles. Varias pruebas genéticas permiten caracterizar el cáncer de mama y la tipificación genética en diferentes etapas de su evolución clínica. Los estudios realizados por Lawrence<sup>[17]</sup> y Balmaña<sup>[18]</sup> concluyen que la relación coste-eficacia de los análisis de mutaciones del BRCA 1 y 2 es aceptable en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama hereditario y en sus familiares. Estas pruebas son de especial valor en el proceso de toma de decisiones dentro del contexto del consejo genético a los pacientes y/o sus familiares. A pesar de que la realización de análisis de los genes BRCA 1 y 2 aumenta los costes hasta 4.294 € por año de vida ganado, estas evaluaciones no incluyen el factor del impacto social y psicológico de la enfermedad y la influencia en la calidad de vida de los pacientes.

La sobreexpresión de la proteína HER-2, objetivo terapéutico del trastuzumab, se puede demostrar en el 15%-25% de los pacientes con cáncer de mama metastásico. El tratamiento combinado con trastuzumab y quimioterapia aumenta significativamente la tasa de respuesta terapéutica, el intervalo libre de recurrencia y la supervivencia<sup>[33,34]</sup>. Existen actualmente dos análisis genéticos disponibles para la práctica clínica: HercepTest<sup>TM</sup> y el FISH, siendo el primero el más fácil de utilizar y económicamente el más barato de los dos. Se ha demostrado que el FISH es una prueba más eficaz a la hora de predecir la respuesta a trastuzumab, por lo que se puede utilizar solo o como test confirmatorio de un resultado positivo tras un HercepTest positivo. Elkin<sup>[16]</sup> analizaron diversas estrategias para el uso de estas dos pruebas diagnósticas, solas o en combinación, con el fin de evaluar la respuesta terapéutica en pacientes tratados o no con trastuzumab. Este estudio pone en relieve la importancia de identificar aquellos pacientes que son buenos candidatos para el tratamiento, y la considerable influencia que ejercen sobre la relación coste-eficacia por el alto coste del tratamiento de los casos falsos positivos y la ausencia de tratamiento de los casos falsos negativos, independientemente de los gastos imputables de la prueba. La diferencia entre

Tabla 4. Resumen de los estudios revisados

Autor	Elkin <sup>[16]</sup> 2004	Lawrence <sup>[17]</sup> 2001	Balmaña <sup>[18]</sup> 2004	Oestreicher <sup>[19]</sup> 2005	Hornberger <sup>[20]</sup> 2005
<b>Tipo de tumor</b>	Cáncer metastásico de mama	Cáncer de mama y ovario hereditario	Cáncer de mama y ovario hereditario	Cáncer de mama de estadio precoz	Cáncer de mama de estadio precoz
<b>Estudio</b>	Coste-utilidad, con modelo de análisis de decisión de Markov	Coste-efectividad	Coste-efectividad	Coste-utilidad, con modelo de análisis de decisión de Markov	Coste-utilidad, con modelo de análisis de decisión de Markov
<b>Población</b>	>65 años Con cáncer de mama metastásico	121 pacientes procedentes del proyecto CARE (Cancer Assessment Risk Evaluation)	143 familias, 858 pacientes	Netherlands Cancer Institute Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group	668 pacientes de la base de datos del National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project (1982-1988)
<b>Mutación</b>	HER-2 Aquirrida	BRCA 1/2	BRCA1/2	70 genes GENE expression profile	21 genes RT-PCR recurrent score
<b>Test</b>	Hercep Test IHC assay (DAKO) y FISH (Pathvision, Vysis, Downers Grove)	Secuenciación génica BRCA1/2 (Myriad Genetics, Inc SALT lake City, UT)	PTT (protein truncation test) y SSCP (single strand conformation polymorphism)	MammaPrintR, Agendia	OncoType Dx™ Breast Cancer Assay, Genomic Health, Inc, Redwood City, Calif (RT-PCR)
<b>Medicamento/ tecnología sanitaria</b>	Estrategia de tratamiento con trastuzumab basado en HERCP positivo y/o test FISH	Consejo genético + cribaje genético frente a pacientes con cáncer no seleccionados	Consejo genético	Identificar pacientes con riesgo elevado de recurrencia para quimioterapia coadyuvante	Riesgo de recurrencia de la enfermedad; recurrencia para quimioterapia adyuvante
<b>Variable de valoración principal</b>	ICER: Hercep+FISH: \$125.000/AVAC frente a FISH: \$145.000 Costes: Sin test \$79.181 FISH \$54.738 Hercep+FISH: 53.702 \$	Coste por mutación genética detectada: - 8.034 \$ test + consejo genético 79.104 \$ en cáncer de mama de pacientes no seleccionados	Coste por año de vida ganados (AVG) 4.294 €	5% reducción de recurrencias frente a estrategia estándar Reducción de 0.21 AVAC y reducción de costes de 2.882 \$	Costes de estadiaje en pacientes de medio-elevado riesgo RT-PCR 31.452 \$ por AVAC Coste de 13.768 \$ por AVG

Tabla 4. Resumen de los estudios revisados (Continuación)

Autor	Elkin <sup>[16]</sup> 2004	Lawrence <sup>[17]</sup> 2001	Balmaña <sup>[18]</sup> 2004	Oestreicher <sup>[19]</sup> 2005	Hornberger <sup>[20]</sup> 2005
<b>Resultados</b>	La estrategia con mejor ratio coste-efectividad es el cribaje con FISH solo o FISH confirmatorio solo con Hercep test positivo	El Consejo genético compromete el 16% del coste total. La estrategia de detección de mutaciones debe dirigirse con test genéticos a pacientes seleccionados con riesgo elevado	Los programas de cribaje + test genéticos en pacientes con riesgo elevado de cáncer de tienen una razón coste-efectividad aceptable	A pesar que el estudio tiene un gran potencial, se requieren estudios de validación previos a su utilización clínica	La apropiada aplicación de tests genéticos predice con mayor precisión el riesgo de recurrencia cuando las adenopatías son negativas y los receptores estrogénicos positivos en cáncer precoz de mama, incrementando los AVAC y disminuyendo costes
<b>Calidad de los estudios</b>	17	16	17	17	16
Autor	Cromwell <sup>[21]</sup> 1998	Bapat <sup>[22]</sup> 1999	Chikhaoui <sup>[23]</sup> 2002	Ramsey <sup>[24]</sup> 2001	
<b>Tipo de tumor</b>	Poliposis familiar adenomatosa	Poliposis familiar adenomatosa	Poliposis familiar adenomatosa	Cáncer colorrectal Hereditario no polipósico	
<b>Estudio</b>	Modelo de Markov con análisis de minimización de costes.	Modelo de análisis de decisión con análisis de minimización de costes	Modelo de Markov con análisis de minimización de costes.	Coste-efectividad	
<b>Población</b>	No se indica	257 pacientes del Gastrointestinal familial cancer Registry Hospital Mount Sinai	Revisión de la literatura disponible	National colorectal cancer registry data, Creighton International Hereditary Colorectal Cancer Registry	
<b>Mutación</b>	Mutación del gen APC	Mutación del gen APC	Mutación del gen APC	Inestabilidad de microsatélites (MSI) MLH1 y MSH2 (MMR) Colaris test Myriad Genetics	
<b>Test</b>	PTT (protein truncation test)	HDA (heteroduplex analysis) y PTT (protein truncation test)	HDA (heteroduplex analysis) y PTT (protein truncation test)	Cribaje y estrategias de consejo genético:	
<b>Medicamento/ tecnología sanitaria</b>	Cribaje convencional con sigmoidoscopia, tests genéticos en probandos o familiares con riesgo	Dos modelos: Test genético y sigmoidoscopia en portadores de mutación APC frente a sigmoidoscopia a todos los familiares	Cribaje Clínico frente a tests genéticos para PFA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuidado estándar</li> <li>Test genéticos en probandos</li> <li>Test genéticos en familiares de los probandos</li> </ul>	

Tabla 4. Resumen de los estudios revisados (Continuación)

Autor	Cromwell <sup>[21]</sup> 1998	Bapat <sup>[22]</sup> 1999	Chikhaoui <sup>[23]</sup> 2002	Ramsey <sup>[24]</sup> 2001	
<b>Variable de valoración principal</b>	Comparación de costes con una estrategia convencional: \$3.208 genotipar/probando; \$2.625 Genotipar a los familiares con riesgo: \$2.674	Comparación de costes de dos estrategias de análisis: cribaje genético: \$4.975 frente a \$8.031 cribaje clínico	Comparación de costes: Cribaje clínico \$3.181 Test genéticos \$2.259	El coste incremental del cribaje con MSI y MMR es \$42.210 por AVG comparado con estrategia estándar y \$7.557 por AVG cuando los familiares con riesgo.	
<b>Resultados</b>	Los estudios genéticos permiten la reducción de costes en la PFA	Los costes de los test genéticos son menores que las estrategias convencionales incluyendo los beneficios de evitar las colonoscopias	Los cribajes genéticos se traducen en una disminución de costes comparados con los cribajes clínicos	Los cribajes genéticos en el cáncer colorrectal precoz son coste-efectivos, especialmente cuando se consideran los beneficios de los familiares con riesgo	
<b>Calidad de los estudios</b>	15	16	16	15	
Autor	Reyes <sup>[25]</sup> 2002	Kievit <sup>[26]</sup> 2004	Brown <sup>[27]</sup> 1995	Hagen <sup>[28]</sup> 2008	Calvert <sup>[29]</sup> 2003
<b>Tipo de tumor</b>	Cáncer colorrectal hereditario no polipósico	Cáncer hereditario colorrectal no polipósico (HNPCC)	Cáncer hereditario colorrectal no polipósico	Cáncer hereditario colorrectal no polipósico	Cáncer de próstata
<b>Estudio</b>	Coste-efectividad	Coste-efectividad	Coste-efectividad, con modelo de análisis de decisión de Markov	Coste-efectividad, con modelo de análisis de decisión de Markov	Coste-utilidad, con modelo de análisis de decisión de Markov
<b>Población</b>	National Colorectal Cancer Registry Data, Creighton International Hereditary Colorectal Cancer Registry y base de datos de Medicare Claims Records	University Medical Centre, Nijmegen, University Hospital Groningen, Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumours, Comprehensive Cancer Centres east & south.	Cohorte hipotética, representativa de la población, con datos recopilados de la literatura (1991-1994)	Cohorte hipotética, representativa de la población de 100.000 pacientes	Cohorte representativa de población sueca, datos procedentes de la literatura, (Johansson y cols. <sup>[25]</sup> , 1997). Pacientes con grados de Gleason 5-7
<b>Mutación</b>	MSH2, MLH1 y MSI	MSH2, MLH1 y MSI.	No se indica	MSI, test genéticos directos	Desequilibrios cromosómicos
<b>Test</b>	Colaris Test Myriad Genetics	Análisis de MSI Análisis de ADN	No se indica	No se indica	Test de ploidia de ADN



Tabla 4. Resumen de los estudios revisados (Continuación)

Autor	Reyes <sup>[25]</sup> 2002	Kievit <sup>[26]</sup> 2004	Brown <sup>[27]</sup> 1995	Hagen <sup>[28]</sup> 2008	Calvert <sup>[29]</sup> 2003
<b>Medicamento/ tecnología sanitaria</b>	4 estrategias de cribaje 1. Test de Amsterdam + MSH2/MLH1 2. Diretrizes modificadas +MSI+MSH2/MLH1 3. Estrategia mixta 1 y 2 4. Test en todos los pacientes	Incremento de la vigilancia endoscópica y colectomía en presencia de mutaciones	Cribaje con test genéticos frente a ausencia de cribaje	Cuatro estrategias: 1. Caso familiar +MSI 2. Diagnóstico puramente clínico 3. Prueba génica directa de personas en riesgo 4. Cribaje de ámbito nacional	Observación frente a cirugía frente a cirugía seleccionada con test de ploidía de ADN
<b>Variable de valoración principal</b>	2. Diretrizes modificadas +MSI+MSH2/MLH1: 6.832 \$ 3. Estrategia mixta 1 y 2: 3.007 \$ 4. Test en todos los pacientes: 51.151 \$	Coste por año de vida ganado para dos estrategias: clásica frente a test MSI en pacientes seleccionados bajo criterios clínicos	Coste 11-330.000 \$ por AVG, dependiendo de la prevalencia del HNPCC	1. Coste 3.867 € por AVG 2. 4.397 € 3. 6.208 € 4. 15.705 €	Coste incremental AVAC (ICER) 12.068 £
<b>Resultados</b>	La estrategia mixta puede detectar portadores MSI negativos, mutaciones MSH2/MLH1 con criterios de Amsterdam y es la opción con mejor ratio coste-efectividad. El coste por mutación detectada es de 6.441 \$	Ratio coste-efectividad de 2.184 € por AVG	Los test genéticos en grandes grupos pobacionales tienen un ratio coste-efectividad positivo en algunas circunstancias	Es necesaria una reducción del 65% del coste del test genético para una utilización a gran escala coste-efectiva en el cribaje del HNPCC	La prostatectomía radical en tumores seleccionados de grado moderado y con ploidía de ADN como marcador pronóstico es de menor coste y obtiene de mejores resultados de AVAC
<b>Calidad de los estudios</b>	17	17	14	16	17

las dos estrategias (HerceptTest y FISH de confirmación en lugar de FISH solo) se decanta a favor de la primera por un estrecho margen de aproximadamente 20.000 dólares por AVAC ganado. Esto significa que no hay alternativa al uso combinado de HerceptTest y FISH de confirmación, por lo que elegir una en vez de la otra alternativa dependerá esencialmente del presupuesto disponible, después de un examen adecuado de las ventajas y desventajas de cada estrategia.

La caracterización de los genes que controlan el ciclo celular, la invasión, la metástasis y la angiogénesis, y que potencialmente influyen en la evolución natural del cáncer de mama, permite identificar aquellos pacientes cuyos perfiles de expresión genética tienen riesgo de recurrencia y que son buenos candidatos para una estrategia de tratamiento no convencional. Los factores predictivos habituales, es decir, la afectación ganglionar y el grado histológico, a menudo no logran identificar pacientes con alto riesgo de metástasis. La quimioterapia y hormonoterapia consiguen reducir la tasa de metástasis a distancia en hasta un 30%. Por otro lado, el 70%-80% de pacientes con ganglios linfáticos negativos que son tratados con quimioterapia en realidad no lo necesitan. Los microarrays de ADN disponibles en el mercado, que proporcionan el análisis de hasta 70 genes implicados en el cáncer de mama (MammaPrint<sup>®</sup>, Agendia), permiten mejorar la predicción de la supervivencia y las metástasis a distancia en pacientes con ganglios negativos. Oestreicher y cols.<sup>[19]</sup> informan de hasta un 5% de disminución en la prevalencia de metástasis a distancia utilizando los microarrays como elemento de decisión de tratamiento, en comparación con la obtenida tras la tradicional toma de decisión basada en criterios clínicos. El trabajo demostró, además, una reducción de 0,21 años de vida ajustados por calidad, con un ahorro de costes de 2.882 \$. Concluye, por tanto, que el análisis del perfil de expresión génica tiene un gran potencial, pero deberá ser aún validado antes de su utilización en la práctica clínica. Otra prueba disponible, Oncotype Dx<sup>™</sup>, permite analizar 21 genes por medio de técnicas de PCR, con la posibilidad de poder estimar la probabilidad de recidiva precoz del cáncer de mama (ganglios linfáticos negativos y receptores estrogénicos posi-

vos). En la evaluación económica sobre la utilización del test Oncotype Dx<sup>™</sup>, Hornberger y cols.<sup>[20]</sup> calculan un coste aproximado de 31.452 € por AVAC para poder establecer el estadio de un paciente como riesgo medio-alto de recurrencia. Estos autores concluyen que, en pacientes con cáncer de mama precoz, con ganglios negativos y receptores de estrógenos positivos, el uso del Oncotype permite reducir costes e incrementar los AVAC.

En pacientes afectados de cáncer colorrectal hereditario, la identificación de mutaciones del gen APC, inestabilidad de microsátélites (MSI) o MLH1 y el gen MSH2 (MMR) mediante pruebas genéticas mejora la supervivencia de dichos pacientes y sus familiares. Los portadores de mutaciones MSH2 y MLH1 tienen un 50%-85% de probabilidad de desarrollar un cáncer de colon, con menor frecuencia, de ovario (20%-50%), y de otro órgano de menos del 10%<sup>[35,36]</sup>. En la práctica clínica, la detección de MSI y mutaciones de genes MMR en los pacientes con cáncer colorrectal se utiliza principalmente para optimizar el asesoramiento genético de los probandos y sus familiares de alto riesgo; tal es el caso de los tumores con niveles elevados de MSI que se asocian a un pronóstico favorable y obtienen escasos beneficios con la administración de una terapia adyuvante con 5-fluorouracilo<sup>[37]</sup>. El estudio y el posterior asesoramiento genético de los pacientes y sus familiares hacen posible identificar a los portadores de esos defectos. La evaluación económica llevada a cabo por Ramsey<sup>[24]</sup>, Reyes<sup>[25]</sup> y Kievit<sup>[26]</sup> demuestra una relación coste-efectividad favorable para la inclusión de estas pruebas de cribado en diferentes estrategias de manejo de la enfermedad. La relación es sustancialmente más favorable cuando los familiares de los probandos con pruebas positivas son incluidos en el análisis, y cuando, junto con los criterios clínicos, se utilizan estrategias combinadas, como el uso del test de Amsterdam.

Cromwell<sup>[21]</sup>, Bapat<sup>[22]</sup> y Chikhaoui<sup>[23]</sup> encuentran resultados similares cuando se incluye la identificación de mutaciones del gen APC en los análisis y estrategias de asesoramiento genético de pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Los tres grupos de estudio demuestran una reducción significativa de los costes con la utilización del análisis genético, en comparación con el cribado meramente clínico.

Hacen los autores especial mención de la reducción de costes intangibles como la disminución de colonoscopias innecesarias y sus complicaciones.

Otra prueba genética utilizada como un marcador de pronóstico oncológico es el análisis de ploidía de ADN. Esta prueba se utiliza para examinar la estabilidad de los cromosomas, basándose en la hipótesis de que la pérdida de la diploidía tiene como resultado un desequilibrio en la expresión de oncogenes y genes supresores. Los autoanalizadores de imagen permiten un diagnóstico rápido y fiable mediante la evaluación de la ploidía en muestras obtenidas con agujas de biopsia<sup>[38]</sup>. Calvert y cols.<sup>[29]</sup> analizan las aplicaciones clínicas de los autoanalizadores y desarrollan un modelo de terapia para el cáncer de próstata basado en marcadores de ploidía de ADN para, de este modo, seleccionar pacientes candidatos a una intervención de prostatectomía. En su evaluación económica de perspectiva social valoran el impacto en la calidad de vida del paciente. Este estudio demuestra un coste incremental de 12.068 € por AVAC, mientras que en los pacientes con un tumor localizado y de grado moderado, la prostatectomía es relativamente costosa y añade poco beneficio para la calidad de vida del paciente. La recomendación es, entonces, adoptar la estrategia de la observación. La decisión de practicar una prostatectomía estará basada en los resultados de los marcadores de pronóstico.

## Conclusiones

La mayoría de los test diagnósticos desarrollados y evaluados se utilizan bien para tomar decisiones sobre intervenciones terapéuticas, bien para identificar pacientes que son candidatos ideales para un determinado tratamiento. Estos test permiten una selección precisa de los pacientes, individualizando intervenciones terapéuticas basadas en su genotipo particular, y evitando tratamientos innecesarios cuando no perjudiciales. Los estudios revisados demuestran que el acercamiento de la farmacogenómica a la práctica clínica puede reducir costes, cuando se aplican a las áreas de cribaje y consejo genético de pacientes con poliposis familiar hereditaria y cáncer colorrectal no polipósico. El análisis de las

mutaciones genéticas demuestra también un ratio favorable de coste-efectividad cuando se utilizan en el cribaje y consejo genético de cáncer de ovario y cáncer de mama hereditario. En pacientes con cáncer metastásico de mama, el cribaje genético de los pacientes candidatos de tratamiento con trastuzumab, ha demostrado que el test FISH, solo o como confirmación en los casos con HER-2 positivo, reduce costes e incrementa la calidad de vida de los pacientes seleccionados. Es el caso también de pacientes con cáncer de mama precoz, cuyo conocimiento precoz de alteraciones genéticas permite optimizar la selección de los candidatos de quimioterapia coadyuvante.

En los últimos años se ha producido un incremento del número de estudios sobre el impacto de la farmacogenómica, desde el punto de vista social, sobre la salud pública y el consumo de recursos sanitarios. El umbral de eficiencia para la adopción de una tecnología en nuestro país ha sido estimado en aproximadamente 30.000 € por año de vida ganado<sup>[39]</sup>. La adopción y utilización de tecnologías emergentes en pacientes oncológicos tiene fuertes implicaciones económicas y sociales, además de éticas y morales, que se deben tener en consideración. A pesar de que actualmente se dispone de escasos estudios de análisis económicos en este campo, los existentes constituyen una valiosa ayuda para los gestores y proveedores de servicios a la hora de considerar la posibilidad de incorporar la genómica y proteómica en el arsenal diagnóstico y terapéutico disponible en la cartera de servicios de oncología. Creemos que las futuras evaluaciones económicas tienen que ir más allá de sólo identificar la mutación y evaluar los resultados sobre la salud. Han de explicar el impacto de los servicios de genética que se prestan al individuo, la familia y la sociedad, en su conjunto. Establecer el valor de dichos servicios y determinar cuáles y para quién/es son más efectivos y eficientes, será el siguiente paso a dar.

## Conflicto de interés

Para la preparación de este trabajo se ha recibido una ayuda parcial, no condicionada, del Instituto Roche.

## Bibliografía

1. Daniels Mullins C. Overview of cancers economics. *AJMC* 1999; 5: S371-6.
2. Desai AA, Innocenti F, Ratain MJ. UGT pharmacogenomics: implications for cancer risk and cancer therapeutics. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 517-23.
3. Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E, Mullikin JC, Wooster R, Stratton M. Cancer and genomics. *Nature* 2001; 409: 850-2.
4. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531-7.
5. Regalado A. Inventing the pharmacogenomics business. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 40-50.
6. Presidís A. The Business of pharmacogenomics. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 209-10.
7. Rogowski W. Genetic Screening. A systematic review of health economic evidence. 5<sup>o</sup> World Conference IHEA. Barcelona 2005.
8. Carlson J, Henrikson NB, Veenstra DL y Ramsey SD. Economic Analysis of the human genetics services: a systematic review. 5<sup>o</sup> World Conference IHEA. Barcelona 2005.
9. Philips K, Van Bebber SL. A Systematic review of cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics* 2004;5:1139-49.
10. Drummond MF, O'Brien BO, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1997.
11. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21 (2): 240-5.
12. Olry de Labry Lima A, Sordo del Castillo L, García Mochon L, Epstein D, Bermudez Tamayo C, Villegas Portero R. Evaluación económica de la prueba genética de la poliposis adenomatosa familiar. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008; 100 (8): 470-5.
13. Morelle M, Hasle E, Treilleux I, Michot JP, Bachelot T, Penault-Llorca F, Carrere MO. Cost-effectiveness analysis of strategies for HER2 testing of breast cancer patients in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006; 22 (3):396-401.
14. Sevilla C, Julian-Reynier C, Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Sobol H, Moatti JP. Impact of gene patents on the cost-effective delivery of care: the case of BRCA1 genetic testing. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2003;19 (2): 287-300.
15. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Menko FH, Meera Khan P. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82 (9):1632-7.
16. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):854-863.
17. Lawrence WF, Peshkin BN, Liang W, Isaacs C, Lerman C, Mandelblatt JS. Cost of genetic counseling and testing for BRCA1 and BRCA2 breast cancer susceptibility mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (5): 475-81.
18. Balmaña J, Sanz J, Bonfill X, Casado A et al. Genetic counseling program in familial breast cancer: analysis of its effectiveness, cost and cost-effectiveness ratio. *Int J Cancer* 2004; 112:647-52.
19. Oestreich N, Ramsey SD, Linden HM, McCune JS, van't Veer LJ, Burke W, Veenstra DL. Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications? *Genet Med* 2005; 7 (6): 380-9.
20. Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005; 11(5): 313-24.
21. Cromwell DM, Moore RD, Brensinger JD, Petersen GM, Bass EB, Giardiello FM. Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1998; 114 (5): 893-901.
22. Bapat B, Noorani H, Cohen Z, Berk T, Mitri A, Gallie B et al. Cost comparison of predictive genetic testing versus conventional clinical screening for familial adenomatous polyposis. *Gut* 1999; 44 (5): 698-703.
23. hikhaoui Y, Gelinas H, Joseph L, Lance JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18 (1): 67-80.
24. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001 Oct 16;135(8 Pt 1): 577-88.
25. Eyes CM, Allen BA, Terdiman JP, Wilson LS. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer* 2002; 95(9): 1848-56.
26. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Severens JL, Kleibeuker JH, Sijmons RH et al. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005; 54(1): 97-102.
27. Brown ML, Kessler LG. The use of gene tests to detect hereditary predisposition to cancer: economic considerations. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; 87(15):1131-6.
28. Hagen A, Hessabi HK, Gorenovi V, Schonermark MP. Cost-effectiveness evaluation of predictive molecular diagnosis using the example of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Gesundheitswesen* 2008; 70: 18-27.
29. Calvert NW, Morgan AB, Catto JW, Hamdy FC, Akehurst RL, Mouncey P et al. Effectiveness and cost-effectiveness of prognostic markers in prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(1):31-5.
30. Johansson JE, Holmberg L, Johansen S et al. Fifteen year survival in prostate cancer. A prospective, population based study in Sweden. *JAMA* 1997; 277: 467-71.
31. Chattopadhyay SK, Caplan LS, Blackman D, McKenna MT. Economic Barriers to Preventive Cancer Screenings. Academy for Health Services Research and Health Policy. Meeting. *Abstr Acad Health Serv Res Health Policy Meet* 2000; 17.
32. Van't Veer L, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-35.
33. Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
34. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P., et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:809-20.
35. Lynch H. T., Smyrk T. C. Identifying Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1537-1538.

36. Hampel H., Frankel W. L., Martin E., et al. Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-60, May 5, 2005.
37. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-57.
38. Veltri RW, Miller MC, Partin AW, Coffey DS, Epstein JI. Ability to predict biochemical progression using Gleason score and a computer-generated quantitative nuclear grade derived from cancer cell nuclei. *Urology* 1996; 48 (5): 685-91.
39. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16 (4): 334-43.

---

Correspondencia: Dr. Luis Quecedo. Fundación Gaspar Casal. General Díaz Porlier 78, 8º A. 28006 Madrid. España.  
Tel.: +34914016219  
Correo electrónico: fgcasal@fgcasal.org