

Evaluación farmacoeconómica de los taxanos en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico como primera línea de tratamiento

F. Ferriols Lisart, J. Pitarch Molina, J. Magraner Gil

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de los esquemas con taxanos respecto a los esquemas sin taxanos, mediante un metanálisis y su posterior evaluación farmacoeconómica para definir su papel como tratamiento de 1ª línea en el cáncer de pulmón no microcítico.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE desde 2000 hasta junio 2005. La búsqueda se restringió a ensayos clínicos en fase III, seleccionándose 29 artículos. Las efectividades consideradas fueron: respuesta objetiva, supervivencia al año y dos años. En el metanálisis se estima la *odds ratio* (OR) combinada de Maentel-Haenszel. El análisis estadístico de la efectividad por categorías se realizó mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA). Las diferencias se consideraron estadísticamente para valores de $p \leq 0,01$. Todos los resultados obtenidos fueron ponderados por el número de pacientes.

Resultados: La obtención del OR para las diferentes variables de efectividad mostró diferencias estadísticamente significativas al considerar la supervivencia a los dos años, tanto para los taxanos en general como para el docetaxel en particular, respecto a los esquemas sin taxanos. Estos mismos resultados se observan cuando el análisis de la efectividad se realiza mediante análisis de la ANOVA. Para la realización del análisis farmacoeconómico se consideró como esquema de referencia los esquemas sin taxanos, siendo este el de elección cuando se compara con los esquemas con paclitaxel, mientras que la elección de esquemas con docetaxel supone un coste adicional por unidad extra de efectividad que oscila entre 26.559 y 96.527 euros (supervivencia a los 2 años y respuesta objetiva respectivamente) respecto a los esquemas sin

taxanos. El análisis de sensibilidad viene a confirmar los resultados de nuestro estudio.

Conclusiones: En conclusión, los esquemas con taxanos son alternativas terapéuticas válidas pero a un coste muy elevado.

Palabras clave: Taxanos. Docetaxel. Paclitaxel. Cáncer de pulmón no microcítico. Metanálisis. Evaluación farmacoeconómica.

Summary

Objective: The goal of this study was to determine the effectiveness of taxane-containing regimens versus non-taxane-containing regimens using a metaanalysis and its subsequent pharmacoeconomic assessment to define the role of taxanes as first-line therapy for non micro-cytic lung cancer.

Method: A search of the MEDLINE database from 2000 to June 2005 was performed. The search was restricted to phase-III clinical trials, and 29 papers were selected. Effectivity measures considered included: objective response, 1- and 2-year survival. Maentel-Haenszel combined odds ratio (OR) was estimated in the metaanalysis. The statistical analysis of effectiveness across categories was performed using a one-way analysis of variance (ANOVA). Differences were statistically considered for p values ≤ 0.01 . All results obtained were weighted according to number of patients.

Results: OR estimates for the various effectiveness variables showed statistically significant differences when 2-year survival was considered both for taxanes in general and docetaxel specifically versus non-taxane regimens. These same results are seen when the effectiveness analysis is performed using ANOVA. For the pharmacoeconomic analysis taxane-free regimens were considered as reference, this being of choice for comparisons versus paclitaxel-containing regimens whereas the selection of docetaxel-containing schemes represents additional costs per extra effectiveness unit that oscillate between 26,559 and 96,527 (2-year survival and objective response, respectively) versus taxane-free regimens. The sensitivity analysis ultimately confirmed our study's results.

Conclusions: To conclude, taxane-containing schemes are valid therapeutic options, but at a very high cost.

Key words: Taxanes. Docetaxel. Paclitaxel. Non micro-cytic lung cancer. Metaanalysis. Pharmacoeconomic assessment.

Ferriols Lisart F, Pitarch Molina J, Magraner Gil J. Evaluación farmacoeconómica de los taxanos en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico como primera línea de tratamiento. Farm Hosp 2006; 30: 211-222.

Recibido: 11-10-2005

Aceptado: 21-03-2006

Correspondencia: Francisco Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. e-mail: ferriols_fra@gva.es

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un tercio de las muertes relacionadas con el cáncer son debidas al cáncer de pulmón. El incremento sostenido del mismo hace que este ocupe la primera causa de muerte por cáncer en varones. A su vez, en mujeres, la tasa de mortalidad ha ido incrementándose de forma considerable desde 1959, para ocupar en estos momentos la segunda causa de muerte por cáncer después del de mama¹. Dentro de las neoplasias pulmonares, aproximadamente el 75% de los casos son del tipo histológico de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)².

Por otra parte, entre los pacientes diagnosticados de CPNM, solamente un 15% presenta un estadio localizado en el momento del diagnóstico, alrededor de un 25% presenta extensión a los ganglios linfáticos regionales y más del 55% sufre metástasis, condicionando en gran medida la estrategia terapéutica a seguir³.

Durante la última década, se ha ido incrementando el arsenal terapéutico para el tratamiento del CPNM con nuevos agentes citotóxicos, que han mostrado en diversos trabajos resultados satisfactorios con respecto a las combinaciones existentes hasta entonces. Entre estos nuevos grupos de agentes se encuentran los taxanos. Así, tanto el paclitaxel como el docetaxel han obtenido resultados favorables al combinarlos con diversos fármacos como cisplatino, carboplatino, gencitabina, etc., con aumentos tanto en la supervivencia del paciente como en el porcentaje de respuestas objetivas.

Sin embargo, si bien en ocasiones se producen respuestas satisfactorias tras la administración de quimioterapia en este tipo de pacientes, es necesario basar la toma de decisiones en criterios que sopesen los beneficios potenciales que aporta frente a la toxicidad que conlleva su administración y los costes asociados a la misma.

El objetivo de este estudio es realizar un metanálisis para determinar la efectividad de los esquemas con taxanos (docetaxel y paclitaxel) con respecto a los esquemas clásicos sin taxanos, para posteriormente realizar una evaluación farmacoeconómica que defina el papel de los taxanos en el tratamiento de 1ª línea en el CPNM metastásico.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE (*Index Medicus, Nacional Library of Medicine, Bethesda*, Estados Unidos) desde 2000 hasta junio 2005. Las palabras clave utilizadas fueron: *paclitaxel, docetaxel, no small lung cancer*. Así mismo, se restringió la búsqueda a únicamente ensayos clínicos en fase III (*limits: clinical trial*).

Los estudios incluidos tenían que tener las siguientes características:

1. Ensayo clínico en fase III llevado a cabo en pacientes con objeto de evaluar el tratamiento del cáncer de pul-

món no microcítico metastático o avanzado (estadio IIIB o IV), con independencia de cualquier otro tratamiento asociado al paclitaxel o docetaxel, utilizado en primera línea, publicados en inglés o español.

2. Ensayos clínicos que contenían los datos descriptivos de la población.

3. Ensayos realizados en pacientes con función hepática, renal y medular normal en el momento de iniciarse el tratamiento.

4. *Performance status* según OMS ≤ 2 o índice de Karnofsky $\geq 60\%$.

Se excluyen:

1. Estudios que no aporten datos descriptivos de la población de estudio.

2. Ensayos clínicos en fase III con diseño experimental pero cuya finalidad fueran sólo pruebas diagnósticas.

3. Ensayos clínicos en fase I y II.

4. Informes de ensayos clínicos solamente publicados como comunicación breve o como carta al director.

Cuando los resultados de un ensayo clínico fueron publicados, en más de una ocasión se utilizó el estudio más completo (mayor número de casos) y más reciente.

Análisis de los datos

Efectividad

La efectividad del tratamiento se valoró como respuesta objetiva (RO) obtenida con la suma de la respuesta completa (RC), desaparición del tumor, y respuesta parcial (RP) o disminución de al menos el 50% del tamaño tumoral medido como la suma de los productos de los mayores diámetros perpendiculares del tumor, sin evidencias de nuevas lesiones. Así mismo, se determinó la supervivencia al año y dos años como medida de efectividad. Otras medidas de efectividad consideradas fueron el tiempo para la progresión (TPP) y la mediana de supervivencia. Estos resultados se obtuvieron tanto para la rama con paclitaxel como para la del docetaxel, así como para la rama control en los ensayos en que estos se comparaban con los taxanos.

Costes

La valoración de costes se realizó mediante un estudio de minimización de costes, considerando únicamente aquellos costes que difiriesen entre los distintos esquemas. Se consideran los costes de adquisición de los agentes citotóxicos que componen los regímenes quimioterápicos, así como el diluyente utilizado para la obtención de cada una de las mezclas. Los costes obtenidos fueron por ciclo y para un total de 6 ciclos.

Los fármacos empleados en los diferentes esquemas de quimioterapia son variables. Por ello, la evaluación

inicial de los costes se realizó mediante una estimación del valor medio obtenido a partir de los costes individuales de los diferentes esquemas empleados y para cada uno de los grupos: esquemas que contienen docetaxel, esquemas que contienen paclitaxel y esquemas sin taxanos.

Los costes de los diferentes fármacos se obtuvieron a partir del PVL (precio de venta al laboratorio). Los principios activos y especialidades farmacéuticas⁴ evaluadas fueron: paclitaxel (Taxol® 100 mg), docetaxel (Taxotere® 80 mg), cisplatino (Placis® 50 mg), gencitabina (Gemzar® 1.000 mg), vinorelbina (Navelbine® 50 mg), carboplatino (Paraplatin® 450 mg), ifosfamida (Tronoxal® 1.000 mg), vindesina (Enison® 5 mg), tenipósido (Vumón® 50 mg), etopósido (Vepesid® 100 mg), así como el coste de los diferentes diluyentes como son el suero fisiológico de 500 y 250 ml, así como el suero glucosado de 500 ml. También se consideraron los costes por estancia o consulta (según se administre en sala o en hospital de día de oncología). Los datos fueron proporcionados por el SIE (Sistema de Información Económica del Hospital Clínico Universitario de Valencia)⁵. Los costes se consideraron por miligramo de principio activo, no se tuvieron en cuenta otros costes como pueden ser los derivados de las pruebas diagnósticas o analíticas, ya que se consideraron similares, debido a que todos los pacientes presentaban el mismo diagnóstico y en el mismo estadio, por lo que el control rutinario de los pacientes sería similar independientemente del esquema administrado. De igual forma, se consideraron similares los costes de elaboración de las mezclas de los distintos esquemas, siendo su repercusión sobre el coste total del esquema mínima.

Análisis farmacoeconómico

El análisis farmacoeconómico se realizó desde la perspectiva hospitalaria y con la preparación de los citostáticos desde la unidad de mezclas intravenosas. Por ello no se evaluaron los costes asociados a la caducidad de los viales abiertos ante la posibilidad de poder utilizarlos para otro paciente durante el mismo día. Se consideraron los siguientes índices farmacoeconómicos:

1. Relación coste/efectividad (C/E).
2. Coste/efectividad incremental.
3. Número de pacientes a tratar (NNT).

Análisis de sensibilidad

La consistencia de las conclusiones obtenidas se evaluó mediante la realización de un análisis de sensibilidad. Las variables estudiadas fueron:

1. Variación de costes:

—Selección de los esquemas con taxanos más económicos.

—Selección del esquema sin taxanos más caro.

—Disminución del porcentaje de los costes medios de los esquemas de los taxanos para equipararse al coste medio de los esquemas sin taxanos.

—Modificación en la duración de los tratamientos y número de ciclos administrados según el TPP.

—Incremento del coste asociado al tratamiento de la toxicidad asociada a cada esquema.

—Variación de los costes al considerar el precio venta factura (PVF) de los diferentes productos.

2. Variación de la efectividad:

—Considerando los valores extremos de los intervalos de confianza de las medidas de efectividad.

—Considerando el mayor valor de efectividad, para cada uno de los parámetros, observado en los trabajos revisados.

—Aumentando un 10% los valores de efectividad obtenidos para el docetaxel y el paclitaxel.

3. Variación relación coste/efectividad:

—Considerando los esquemas que contienen docetaxel con cisplatino y paclitaxel con cisplatino y comparándolo con los esquemas sin taxanos.

—Considerando los esquemas que contienen docetaxel y carboplatino, así como los esquemas que combinan el carboplatino con el paclitaxel, comparándolos con los esquemas sin taxanos.

—Considerando los esquemas que contienen paclitaxel y docetaxel y que no lleven incluidos ningún platino, utilizando como esquema de referencia los esquemas sin taxanos.

Análisis estadístico

En el metanálisis se estima la *odds ratio* (OR) combinada de Maentel-Haenszel, asumiendo un modelo de efectos fijos con un intervalo de confianza del 95%. Se realizó un análisis de homogeneidad entre los diferentes estudios utilizando la prueba estadística de la χ^2 . La OR se calculó con aquellos ensayos que comparaban los esquemas que contenían algún taxano con una rama control.

El análisis estadístico de la efectividad por categorías se realizó mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA). Cuando la prueba unilateral F Snédecor era significativa, se aplicó el test de comparaciones múltiples LSD, para determinar las diferencias entre grupos. Las diferencias se consideraron estadísticamente para valores de $p \leq 0,01$. Todos los resultados obtenidos fueron ponderados por el número de pacientes.

RESULTADOS

De la búsqueda en la base de datos se identificaron en un principio 41 artículos⁶⁻⁴⁶, de los cuales 29 cumplían los requisitos señalados anteriormente. De los artículos seleccionados, 20 de ellos hacen referencia al paclitaxel y 8 de ellos al docetaxel, mientras que solamente en uno se analiza tanto el paclitaxel como el docetaxel. De los

29 artículos, únicamente 16 de ellos son ensayos randomizados donde se compara un esquema con taxanos con otro sin taxanos; de ellos, 10 artículos comparan esquemas con paclitaxel con esquemas sin taxanos y en 6 artículos se comparan esquemas con docetaxel. Las características de los 29 artículos seleccionados se muestran en la tabla I.

En la tabla II se muestran los costes de los diferentes esquemas revisados. Los costes de cada esquema se calcu-

laron para un individuo varón de 70 kg de peso, altura 170 cm, superficie corporal de 1,8 m², 65 años de edad y creatinina sérica de 1 mg/dl. En la mayoría de los esquemas, la dosis de carboplatino viene determinada para un valor dado de AUC, por lo que se ha utilizado la fórmula de Calvert para calcular la dosis total. En esta tabla se muestra el coste por ciclo y el coste por 6 ciclos de todos los esquemas que aparecen en los trabajos revisados, así como los costes medios de los esquemas con docetaxel,

Tabla I. Características de los artículos seleccionados

Ref.	Esquema	Pacientes	RO	Superv. 1	Superv. 2	TPP	Mediana sup.
6	Pac 175 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	157	31	35,5		4,4 meses	8,1 meses
	GZB 1.250 mg/m ² (1,8) + CDDP 80 mg/m ²	157	36	32,6		5,6	8,8
	Pac 175 mg/m ² + GZB 1.250 mg/m ² (1,8)	156	27	26,5		3,9	6,9
8	GZB 100-1.500 mg/m ² + Pac 71-150 mg/m ² + VNR 25-40 mg/m ²	60	36				4,5 meses
10	Pac 175 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	151	31,8	35,9	11		8,1
	GZB 1.250 mg/m ² (1,8) + CDDP 80 mg/m ²	152	36,8	33,1	11		8,9
	Pac 175 mg/m ² + GZB 1.250 mg/m ² (1,8)	155	27,7	26,7	5		6,7
11	Pac 100 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	132	32	47	16	30 semanas	49 semanas
	Pac 100 mg/m ² + CBT (AUC = 2)/semanal	130	24	31	10	21	31
	Pac 150 mg/m ² (1º ciclo) 100 mg/m ² (2º ciclo) + CBT (AUC = 2)	128	18	41	9	27	40
12	GZB 1.250 mg/m ² (1,8) + CDDP 75 mg/m ²	205	30	37	10	5,3 meses	9,8 meses
	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	204	32	43	17	5,5	10
	VNR 25 mg/m ² + CDDP 100 mg/m ²	203	30	37	8	4,6	9,5
13	Pac 200 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	306	25	33			8,5 meses
	Pac 200 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	302	28	38			9,8 meses
14	Pac 200 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	252	28	41,7		6,3 meses	10,4 meses
	Pac 200 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ²	257	35	41,4		6,1	9,8 meses
15	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	10	60				7,7 meses
16	CDDP 100 mg/m ²	207	17	30	12	2,7 meses	8,6 meses
	Pac 175 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	207	26	36	14	4,1	8,1
17	VNR 25 mg/m ² (semanal) + CDDP 100 mg/m ²	202	28	36	18		8,6 meses
	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	206	25	38	18		8,1 meses
19	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6) + gefitinib 500 mg/d	347	30	37		4,6 meses	9,7 meses
	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6) + gefitinib 250mg/d	345	30,4	41		5,3	9,8
	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	346	28,7	42		5,0	9,9
20	CDDP 50 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² + VNR 25 mg/m ²	117	44	51	12	24 semanas	51 semanas
	CDDP 100 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² (1,8,15)	112	28	40	9	19	38
	CDDP 50 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² + Pac 125 mg/m ²	114	48	51	11	29	51
21	Pac 200 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	63	37,5				
	Pac 200 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ²	64	21,8				
22	Pac 135 mg/m ² + CDDP 120 mg/m ² + GZB 6.800 mg/m ²	35	73,5			7 meses	16 meses
23	CDDP 75 mg/m ² + Pac 135 mg/m ²	288	21	31	10	3,4 meses	7,8 meses
	CDDP 100 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ²	288	22	36	13	4,2	8,1
	CDDP 75 mg/m ² + Doc 75 mg/m ²	289	17	31	11	3,7	7,4
	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	290	17	34	11	3,1	7,1
24	VNR 30 mg/m ² + Pac 135 mg/m ²	34	13				9
25	Pac 135 mg/m ² + CDDP 120 mg/m ² + VNR 30 mg/m ² (1,15)	46	39	37	10	14,3 semanas	31,3 semanas
26	Pac 225 mg/m ²	277	17	32		2,5 meses	6,7
	Pac 225 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	284	30	37		4,6	8,8

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla I. Características de los artículos seleccionados (continuación)

Ref.	Esquema	Pacientes	RO	Superv. 1	Superv. 2	TPP	Mediana sup.
27	Pac 250 mg/m ² + ifosfamida 1.600 mg/m ² (1-3)	48	37,5	35		4,8 meses	8,5 meses
	VNR 30 mg/m ² + ifosfamida 1.600 mg/m ² (1-3)	45	31,1	38		2,4	7,4
28	Pac 175 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	155	40,6	43		5,4 meses	9,7 meses
	CDDP 80 mg/m ² + VM-26 100 mg/m ² (1,3,5)	162	27,8	41		4,9	9,9
29	Pac 135 mg/m ² + CDDP 75 mg/m ²	193	25,3	40,3		4,4 meses	9,5 meses
	CDDP 75 mg/m ² + VP-16 100 mg/m ² (1-3)	193	12,1	31,8		2,8	7,6
30-35	Doc 75 mg/m ² + CDDP 75 mg/m ²	408	31,6	46	21	22 semanas	11,3 meses
	Doc 75 mg/m ² + CBT (AUC = 6)	406	23,9	38	18	20	9,4
	VNR 25 mg/m ² (semanal) + CDDP 100 mg/m ²	404	24,5	41	14	23	10
36	Doc 60 mg/m ² + CBT (200-360 mg/m ²)	60	37	56,4			12,8 meses
37	Doc 100 mg/m ² + BSC	104	13,1		12		
38,39	Doc 100 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	167	36,5	44	19	4 meses	10,5
	Doc 100 mg/m ²	152	21,7	43	15	2,5	8
40	Doc 60 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	151	37,1	47,7	24,4		11,3 meses
	Vindesina 3 mg/m ² (1,8,15) + CDDP 80 mg/m ²	151	21,2	41,4	12,3		9,6
41-44	Doc 100 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ²	205	32,4	42	8	8 meses	7 meses
	Doc 100 mg/m ² + GZB 1.100 mg/m ²	201	30,2	39	8	9 meses	7 meses
45	GZB 1.000 mg/m ² (1,8) + DOC 100 mg/m ²	197	30	34,3			9 meses
	VNR 30 mg/m ² (1,8) + CDDP 80 mg/m ²	192	39,2	40			9,7
46	GZB 1.000 mg/m ² (1,8) + DOC 85 mg/m ²	155	31	46			11,1 meses
	CDDP 100 mg/m ² + VNR 30 mg/m ² (1,8,15,22)	156	35,9	42			9,6

RO: respuesta objetiva; Pac: paclitaxel; GZB: gencitabina; CDDP: cisplatino; VNR: Vinorelbina; CBT: carboplatino; DOC: docetaxel; VM-26: tenipósido; VP-16: etopósido (...). Entre paréntesis se indican los días de tratamiento de cada ciclo; TPP: tiempo para progresión; Mediana sup.: mediana supervivencia; Superv. 1: supervivencia 1º año; Superv. 2: supervivencia 2º año.

Tabla II. Costes a PVL de los diferentes esquemas de quimioterapia. Expresado en euros

Esquema	Coste		Coste/ciclo	Nº ciclo	Coste máx. (6 ciclos)
	Fármaco	Estancia			
VNR 30 mg/m ² + IFOS 1.600 mg/m ² (1-3)	136,3	26,97	163,27	6	979,6
VIND 3 mg/m ² (1,8,15) + CDDP 80 mg/m ²	250,3	26,97	277,27	> 2	1.663,6
PAC 250 mg/m ² + IFOS 1.600 mg/m ² (1-3)	1.891,4	26,97	1.918,37	6	11.510,20
PAC 225 + CBT (AUC = 6 mg/ml.min) + GEF 250-500/día	No comercializado				
PAC 225 mg/m ²	1.653	8,99	1.661,99	1-6	9.971,94
PAC 135-175-200 mg/m ² + CDDP 75-80 mg/m ²	1.057,06-1.538,89	8,99	1.066,05-1.547,8	> 2-6	6.396,3-9.286,8
PAC 175-200 mg/m ² + GZB 1250-1.000 mg/m ² (1,8)	1.760,8-1.850	17,98	1.778,78-1.867,98	> 2-6	10.672,68-11.207,88
PAC 135 mg/m ² + VNR 30 mg/m ² (1,8)	1.156,5	17,98	1.174,48	> 1	7.046,88
PAC 135 mg/m ² + CDDP 120 mg/m ² + VNR 30 mg/m ² (1,15)	1.258,7	17,98	1.276,68	> 1	7.660,08
PAC 135 mg/m ² + CDDP 120 mg/m ² + GZB 800 mg/m ² (1,8)	1.398,6	17,98	1.416,58	2	8.499,48
PAC 125 mg/m ² + CDDP 50 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² (1,8)	1.341,6	17,98	1.359,58	3-5	8.157,48
PAC 100 mg/m ² + CBT (AUC: 2 mg/ml.min semanal/ 4 semanas)	966,7	35,96	1.002,66	4	6.015,96
PAC 150 mg/m ² + CBT (AUC: 2 mg/ml.min) semanal/8 semanas	1.566,3	71,92	1.638,22	2	9.829,32
PAC 100 mg/m ² semanal/4 semanas (3-4) + CBT (AUC = 6 mg/ml.min)	3.114,8	35,96	3.150,76	4	18.904,5
Pac 200-225 mg/m ² + CBT AUC = 6 mg/ml.min	1.644,4-1.827,4	8,98	1.653,38-1.836,38	> 2-6	9.920,28-11.018,28
DOC 85-100 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² (1,8)	1.424,72-1.608,90	17,98	1.442,7-1.626,88	8	8.656,2-9.761,28
DOC 75 mg/m ² + CBT (AUC: 6 mg/ml.min)	1.096,1	8,99	1.105,09	6	6.630,5
DOC 60-75-100 mg/m ² + CDDP 75-80 mg/m ²	802,16-1.297,49	8,99	811,15-1.306,48	> 2-6	4.866,9-7.838,88
DOC 60 mg/m ² + CBT 300-360 mg/m ²	952,5-995,3	8,99	961,49-1.004,29	1-7	5.768,94-6.025,74
DOC 100 mg/m ² + GZB 1.100 mg/m ² (1,8)	1.646,7	17,98	1.664,58	6	9.988,08
DOC 100 mg/m ²	1.228,7	8,99	1.237,69	Progre	7.426,14
CDDP 100 mg/m ² + VNR 30 mg/m ² (1,8)	249,71	17,98	267,69	> 2	1.606,14
CDDP 75-80 mg/m ² + GZB 1.250 mg/m ² (1,8)	539,28-543,51	17,98	557,26-561,49	> 2	3.343,56-3.368,94
CDDP 75 mg/m ² + VP-16 100 mg/m ² (1-3)	121,86	26,97	148,65	> 1	891,9
CDDP 50 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² + VNR 25 mg/m ² (1,8)	370,53	17,98	388,51	3-5	2.331,06
CDDP 80-100 mg/m ² + VNR 25-30 mg/m ² (semanal) 4 sem.	342,8-413,7	35,96	378,76-449,66	> 2-6	2.272,56-2.697,96

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla II. Costes a PVL de los diferentes esquemas de quimioterapia. Expresado en euros (continuación)

Esquema	Coste		Coste/ciclo	Nº ciclo	Coste máx. (6 ciclos)
	Fármaco	Estancia			
CDDP 100 mg/m ² + GZB 1.000 mg/m ² (1,8,15)	656,03	26,97	683	2-5	4.098
CDDP 100 mg/m ²	85,71	8,99	94,69	6	568,14
CDDP 80 mg/m ² + VM-26 100 mg/m ² (1,3,5)	106,93	26,97	133,9	6	803,4
Esquema paclitaxel			1.623,31		9.739,87
Esquema docetaxel			1.239,97		7.440,29
Esquema sin taxanos			342,26		2.053,56

Peso: 70 kg; altura: 1,70; SC:1,8; edad: 65; creatinina: 1; VNR: vinorelbina; IFOS: ifosfamida; VIND: vindesina; CDDP: cisplatino; PAC: paclitaxel; CBT: carboplatino; GZB: gencitabina; DOC: docetaxel; AUC: área bajo la curva.mg/ml.min.

paclitaxel y esquemas sin taxanos. Únicamente se han considerado los esquemas constituidos por fármacos cuya utilización en esta patología está aprobada en España, por eso no se han considerado los costes del esquema constituido por: paclitaxel 225 mg/m² + carboplatino AUC = 6 mg/ml.min) cada 3 semanas durante 6 ciclos y posteriormente gefitinib (Iressa®) con pauta diaria de 250-500 mg. Sin embargo, se estima que el coste mensual de 250 mg/día de gefitinib es de 1.400 euros⁴⁷. Actualmente, la utilización de gefitinib en España se realiza, mayoritariamente, dentro de contexto de un ensayo clínico.

La tabla III muestra los *odds ratio* (OR) obtenidos al comparar los esquemas con taxanos con los esquemas sin taxanos. El cálculo de los mismos se hizo a partir de los artículos revisados en los cuales había comparación directa de uno o varios esquemas sin taxanos con uno o más esquemas que incluían algún taxano, ya sea paclitaxel o docetaxel, en total 16 artículos. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se determinó el OR para la supervivencia a los 2 años. En este caso la utilización de taxanos supone un incremento del 22% en la supervivencia. En esta misma tabla, también se muestran los OR obtenidos cuando se desglosan los esquemas con taxanos en esquemas con paclitaxel y esquemas con docetaxel y se comparan con los esquemas sin taxanos. Los OR obtenidos con la comparación de esquemas con paclitaxel y esquemas sin taxanos no muestran diferencias estadísticamente signifi-

cativas en ninguno de los parámetros de efectividad estudiados. Sin embargo, cuando se trata del docetaxel, se observa un incremento de la efectividad entorno al 41% respecto a los esquemas sin taxanos, cuando la medida de efectividad es la supervivencia a los dos años.

En la tabla IV se muestran los resultados de efectividad obtenidos para cada uno de los grupos (docetaxel, paclitaxel y sin taxanos) e incluyendo todos los trabajos revisados (29 artículos). En esta se observan diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas con docetaxel y el resto de esquemas para todos los parámetros de efectividad, mientras que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas que incluyen paclitaxel y los esquemas sin taxanos cuando los parámetros de efectividad son la mediana de supervivencia y el TPP.

Los resultados obtenidos en la evaluación farmacoeconómica quedan recogidos en la tabla V. Debemos indicar que el esquema elegido de referencia es el esquema sin taxanos debido a su menor coste. Por otra parte, cuando se calcula el NNT, se puede observar un número negativo al comparar el esquema de referencia con los esquemas con paclitaxel. Esto viene determinado a que tanto en el caso de la respuesta objetiva como la supervivencia al año de tratamiento, no sólo no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sino que se obtiene una mejor respuesta con los esquemas sin taxanos.

Tabla III. Odds ratio obtenidos al evaluar la respuesta objetiva, supervivencia al año y dos años

	Taxanos vs. no taxanos	Paclitaxel vs. no taxanos	Docetaxel vs. no taxanos
Respuesta objetiva	1,08 (0,98-1,19) p = 0,1113 χ^2 = 2,54	1,11 (0,98-1,26) p = 0,1019 χ^2 = 2,68	1,04 (0,88-1,22) p = 0,6943 χ^2 = 0,15
Supervivencia 1 año	1,02 (0,94-1,12) p = 0,6246 χ^2 = 0,24	1,05 (0,93-1,17) p = 0,4535 χ^2 = 0,56	0,99 (0,86-1,14) p = 0,9069 χ^2 = 0,01
Supervivencia 2 años	1,22 (1,05-1,41) p = 0,0076 χ^2 = 7,12	1,09 (0,89-1,32) p = 0,4291 χ^2 = 0,63	1,41 (1,13-1,76) p = 0,0022 χ^2 = 9,34

Tabla IV. Resultados de efectividad del esquema quimioterápico (paclitaxel, docetaxel y esquemas sin taxanos)

Efectividad	Esquema	Valor medio (IC)	Test de comparación múltiple (LSD)		
			Paclitaxel	Docetaxel	No taxanos
Resp. objetiva (%)	Paclitaxel	27,55 (27,32-27,77)	–	p < 0,05	p = 0,56
	Docetaxel	28,66 (28,38-28,94)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	27,73 (27,45-28,02)	p = 0,56	p < 0,05	–
Mediana supervivencia (meses)	Paclitaxel	8,99 (8,95-9,03)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	9,42 (9,34-9,49)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	9,24 (9,20-9,28)	p < 0,05	p < 0,05	–
Supervivencia 1 año (%)	Paclitaxel	37,48 (37,35-37,62)	–	p < 0,05	p = 0,86
	Docetaxel	40,84 (40,59-41,08)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	37,54 (37,38-37,70)	p = 0,860	p < 0,05	–
Supervivencia 2 años (%)	Paclitaxel	12,36 (12,21-12,51)	–	p < 0,05	p = 0,78
	Docetaxel	15,66 (15,41-15,90)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	12,28 (12,17-12,40)	p = 0,78	p < 0,05	–
TPP (semanas)	Paclitaxel	19,03 (18,88-19,18)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	22,69 (22,35-23,02)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	18,46 (18,27-18,65)	p < 0,05	p < 0,05	–

TPP: tiempo para la progresión.

Tabla V. Resultados del análisis farmacoeconómico

	Relación coste/efectividad (por ciclo)		
	No taxanos	Paclitaxel	Docetaxel
Respuesta objetiva	1.234,2	5.892,2	4.326,4
Supervivencia 1 año	911,7	4.331,1	3.036,1
Supervivencia 2 años	2.787,1	13.133,5	7.918
	Relación coste/efectividad incremental (por ciclo)		
	Referencia	No taxanos	
Respuesta objetiva	Referencia	No taxanos	96.527
Supervivencia 1 año	Referencia	No taxanos	27.203
Supervivencia 2 años	Referencia	1.601.312,5	26.559
	NNT		
	Referencia	-	
Respuesta objetiva	Referencia	- 555	107,5
Supervivencia 1 año	Referencia	- 400	30
Supervivencia 2 años	Referencia	1.250	29,6

Finalmente, para determinar la robustez de los resultados se llevó a cabo un análisis de sensibilidad. En este se tuvieron en cuenta tres posibles variables: variación de costes, variación de efectividad o variación de costes y efectividad (Tabla VI).

1. Variación de coste:

Uno de los factores que pueden condicionar el resultado de una evaluación farmacoeconómica son los costes, por ello se tuvieron en cuenta diferentes asunciones en los mismos, con el fin de determinar cómo influyen estas variaciones en el resultado del análisis. Así, se estudiaron las siguientes variaciones en los costes y se observó cómo afectaban estas en el análisis farmacoeconómico:

—Considerando los costes de los esquemas más económicos para el paclitaxel y docetaxel. El esquema escogido para el paclitaxel fue: paclitaxel 100 mg/m² y carbo-

platino (AUC = 2)/4 semanas, mientras que el esquema más económico que lleva incluido el docetaxel es el constituido por: docetaxel 60 mg/m² y cisplatino 75 mg/m². Sin embargo, ambos esquemas siguen siendo económicamente desfavorables con respecto a los esquemas que no incluyen taxanos. Por ello, en el caso del paclitaxel, siguen siendo la opción más coste-efectiva los no taxanos excepto para la supervivencia a los dos años, donde el coste por unidad extra de efectividad se cifra en 825.425 euros. En el caso del docetaxel, la elección de esta opción supone un coste extra por unidad de efectividad de 50.418, 14.208 y 13.872 euros, si la efectividad se mide como porcentaje de respuesta objetiva o supervivencia al año o dos años, respectivamente.

—Posteriormente, se efectuó la valoración coste-efectividad incremental, manteniendo los costes más económicos de los esquemas que incluían taxanos, pero se eligió, dentro de los esquemas que no llevan taxanos, el más costoso. De esta forma, el esquema elegido de referencia para el análisis farmacoeconómico sigue siendo el de no taxanos. Sin embargo, la elección de los esquemas de docetaxel supone únicamente un incremento de coste por unidad de efectividad de 13.779 euros para la respuesta objetiva y de 3.883 y 3.791 euros para la supervivencia a uno y dos años, respectivamente,

—La tercera premisa que se tuvo en cuenta fue calcular cuánto debería disminuir el coste de los esquemas de los taxanos, para que este no fuese un factor determinante para su elección (sería un estudio de minimización de costes), de tal forma que la elección dependiese únicamente de la efectividad. Esto supondría una disminución del 78,9% del coste medio de los esquemas que incluyen paclitaxel y una disminución del 72,3% del coste medio de los esquemas con docetaxel. En este caso, igualdad de costes, el esquema de elección sería aquel que incluyera docetaxel.

Tabla VI. Resultado del análisis de sensibilidad

	Respuesta objetiva			Supervivencia 1 año			Supervivencia 2 años		
	Paclitaxel	Docetaxel	No taxanos	Paclitaxel	Docetaxel	No taxanos	Paclitaxel	Docetaxel	No taxanos
<i>Variación de costes</i>									
1. Selección esquema más económico de los taxanos	No taxanos	50.418	Referencia	No taxanos	14.208	Referencia	825.425	13.872	Referencia
2. Selección esquema más caro de los no taxanos	No taxanos	13.729	Referencia	No taxanos	3.883	Referencia	399.500	3.791	Referencia
3. Disminución porcentaje de los costes medios para equipararse entre ellos									
Paclitaxel: ↓ 78,9%									
Docetaxel: ↓ 72,3%	Docetaxel	Referencia	Docetaxel	Docetaxel	Referencia	Docetaxel	Docetaxel	Referencia	Docetaxel
4. Incremento coste asociado a la toxicidad	No taxanos	117.137	Referencia	No taxanos	33.011	Referencia	1.397.037	32.230	Referencia
5. Número de ciclos según TPP (6 ciclos)	No taxanos	579.218 (712.548)*	Referencia	No taxanos	163.234 (200.809)*	Referencia	9.607.887	159.370 (196.056)*	Referencia
6. Coste según precio venta factura	No taxanos	103.622	Referencia	No taxanos	29.202	Referencia	564.712	28.511	Referencia
<i>Variación efectividad</i>									
1. Considerando valores extremos del IC	400.328	60.248	Referencia	533.770	24.262	Referencia	376.779	24.798	Referencia
2. Mayor efectividad obtenida en un estudio para cada taxano	2.798	9.580	Referencia	9.517	4.759	Referencia	22.395	7.406	Referencia
3. Incremento 10% efectividad de los dos taxanos	49.846	23.686	Referencia	35.001	12.164	Referencia	97.790	18.172	Referencia
<i>Variación coste/efectividad</i>									
1. Esquemas con CDDP	47.422	30.206	Referencia	139.594	17.167	Referencia	180.203	17.208	Referencia
2. Esquemas con CBT	No taxanos	No taxanos	Referencia	111.361	25.386	Referencia	70.292	12.515	Referencia
3. Resto	No taxanos	No taxanos	Referencia	No taxanos	31.959	Referencia	No taxanos	35.616	Referencia

*Considerado para 7 ciclos.

—Otro de los factores que puede condicionar el coste de la quimioterapia son los costes asociados al tratamiento de su toxicidad. Por este motivo, se tuvo en cuenta el perfil de toxicidad que presentaban los diferentes esquemas (Tabla VII) y se calculó el coste asociado al mismo, el cual se adicionó al coste por esquema. Únicamente se consideró la toxicidad a partir del grado 3 según la escala de OMS.

Para el cálculo de los costes de la toxicidad se tuvo en cuenta únicamente el tratamiento de la toxicidad hematológica. Entre estas, se ha observado la presencia de neutropenia febril cuyo tratamiento se basa en la administración de antibióticos cuya toma se realiza en el ámbito de hospital de día o hospitalización domiciliaria (25% de los casos) y cuyo coste oscila entre 280 y 48 euros⁴⁸, o pueden requerir hospitalización en casos más graves, y cuyo coste oscila alrededor de los 5.361 euros por cada episodio de duración media de cinco días. En este último caso, se han considerado los costes asociados a la administración de antibióticos (imipenem 500 mg/6 h, vancomicina 1 g/12 h, amikacina 8 mg/kg/8 h), antifúngicos (ambisome 3 mg/kg/día), factores estimulantes de colonias (G-CSF 300 µg/día) y coste de estancia en la sala de oncohematología. Otros costes asociados a la toxicidad derivan del tratamiento de neutropenia (G-CSF: 300 µg/día, durante 5 días), anemia (eritropoyetina 10.000 UI/3 veces a la semana durante un mes) y trombopenia (transfusión de 2 unidades de plaquetas sin leucocitos). Para la inclusión de los costes se tuvo en cuenta la diferencia de incidencias entre los diferentes esquemas. Así, para calcular el coste asociado a un cuadro de neutropenia febril se realizó:

• Coste tratamiento neutropenia: $0,25 \times 280 + 0,75 \times 5.361$ euros = 4.090,75 euros.

• Calcular la diferencia de incidencias; así en el caso del docetaxel sería: 11 (incidencia en NF en esquemas con docetaxel), -3,03 (incidencia en esquemas sin taxanos, incidencia más baja) = 7,97%.

• Calcular la incidencia en tanto por uno: 0,0797.

• Multiplicar por coste de episodio: 326,03.

Este sería el incremento en el coste extra asociado al coste medio de los esquemas con docetaxel debido al tratamiento de la neutropenia febril. Esto mismo se realizaría con cada una de las toxicidades asociadas a los tratamientos.

—Hasta ahora, el coste que se ha tenido en cuenta ha sido el coste por ciclo, pero generalmente se administra más de un ciclo. En la revisión de la bibliografía realizada en este estudio se indica que el tratamiento se termina, en la mayoría de los casos, cuando se alcanza un total de 6 ciclos o se observa progresión de la enfermedad. Por ello, se ha calculado el coste medio de la quimioterapia para cada grupo de fármacos (paclitaxel, docetaxel y no taxanos) para un total de 6 ciclos. Tomando como referencia el esquema de no taxanos, y comparándolo con los esquemas que llevan paclitaxel, se observa que, tanto para la respuesta objetiva como para el porcentaje de supervivencia al primer año, la mejor opción siguen siendo los esquemas sin taxanos (más efectivos y menos costosos). Al comparar el esquema sin taxanos con los esquemas que incluyen docetaxel, se observa un incremento de coste por unidad de efectividad de 579.218, 163.234 y de 159.370 euros respecto a los esquemas sin taxanos, cuando se utilizan como medida de efectividad

Tabla VII. Análisis de sensibilidad. Incidencia de efectos adversos según esquema quimioterápico. Resultados dados en porcentaje

Efecto adverso	Esquema	Valor medio (IC)	Test de comparación múltiple (LSD)		
			Paclitaxel	Docetaxel	No taxanos
Neutropenia febril	Paclitaxel	5,31 (5,12-5,49)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	11 (–)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	3,03 (2,94-3,12)	p < 0,05	p < 0,05	–
Leucopenia	Paclitaxel	11,39 (11,06-11,73)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	46,11 (45,92-46,31)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	51,12 (50,32-51,92)	p < 0,05	p < 0,05	–
Trombopenia	Paclitaxel	5,01 (4,86-5,15)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	3,51 (3,42-3,60)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	18,18 (17,36-19,01)	p < 0,05	p < 0,05	–
Neutropenia	Paclitaxel	31,83 (31,19-32,47)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	58,87 (57,89-59,84)	p < 0,05	–	p = 0,148
	No taxanos	57,59 (56,71-58,47)	p < 0,05	p = 0,148	–
Anemia	Paclitaxel	5,91 (5,78-6,05)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	8,10 (7,91-8,29)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	18,72 (18,44-19,01)	p < 0,05	p < 0,05	–
No hematológico	Paclitaxel	47,09 (46,39-47,79)	–	p < 0,05	p < 0,05
	Docetaxel	38,52 (37,43-39,62)	p < 0,05	–	p < 0,05
	No taxanos	62,24 (60,69-63,78)	p < 0,05	p < 0,05	–

(IC): intervalo de confianza.

la respuesta objetiva y la supervivencia al año y dos años respectivamente. Por otra parte, otra forma de determinar el número máximo de ciclos viene dada por el tiempo para la progresión de la enfermedad, momento en el que se aconseja cambiar el esquema terapéutico. En nuestro caso, el tiempo medio que transcurre entre cada ciclo es de 3-4 semanas, por lo que, si tenemos en cuenta el TPP para los esquemas con paclitaxel y esquemas sin taxanos, donde el TPP es de 19,03 y 18,46 semanas, el número de ciclos es el mismo (6 ciclos), pero se podrían administrar hasta 7 ciclos en el caso de esquemas con docetaxel, ya que tiene un TPP de 22,69 semanas. Esto se traduciría en un mayor coste por unidad de efectividad extra para el docetaxel cuando se compara con los esquemas sin taxanos.

—Finalmente, se consideró la variación de los costes atendiendo al PVF de los fármacos. Sin embargo, se mantienen como esquema de referencia para el análisis farmacoeconómico los esquemas sin taxanos. La elección de los esquemas con docetaxel supone un incremento en el coste por unidad extra de efectividad de 103.622, 29.202 y 28.511 euros para cuando la efectividad se mide según respuesta objetiva o supervivencia a uno o dos años respectivamente.

2. Variación de efectividad:

Para realizar el análisis de sensibilidad se tuvieron en cuenta las siguientes variaciones en cuanto a los valores de efectividad utilizados en el mismo.

—Considerando los valores extremos del intervalo de confianza para los diferentes parámetros de efectividad, se consideró el valor inferior de efectividad para los

esquemas sin taxanos y se comparó con los valores superiores del intervalo de confianza para los esquemas con docetaxel y paclitaxel. El coste por unidad extra de efectividad obtenido se muestra en la tabla VI.

—Se consideró el valor de efectividad más alto obtenido en un estudio individual entre los que fueron revisados para la realización de este trabajo. Así, para los esquemas que incluyen paclitaxel, el estudio que muestra una mayor respuesta objetiva es del 73,5%²², mientras que la mayor supervivencia al año y dos años obtenida es de un 51%²⁰ y un 18%¹² respectivamente. En el caso de los esquemas con docetaxel, la mayor respuesta objetiva observada entre los trabajos que se han examinado es del 37,1%⁴⁰, mientras que la supervivencia al año y dos años es de un 56,4%³⁶ y un 24,4%⁴⁰ respectivamente. El resultado del análisis farmacoeconómico obtenido con estos parámetros de efectividad se muestra en la tabla VI.

—Por último, se consideró un incremento en el 10% en los valores de efectividad para los esquemas de taxanos. El resultado del análisis se muestra, igualmente, en la tabla VI.

3. Variación coste/efectividad:

Finalmente, en el análisis de sensibilidad se muestra el resultado obtenido al variar tanto el coste como la efectividad considerada. Para ello se desdoblaron los esquemas con docetaxel y paclitaxel en tres grupos, según incluyeran cisplatino, carboplatino o esquemas sin platinos. A partir de estas posibles combinaciones se determinó la efectividad de cada esquema (Tabla VIII) y su coste medio obtenido a partir de los datos de la tabla de costes.

Tabla VIII. Análisis de sensibilidad. Variación de la efectividad según la presencia de los diferentes platinos en los esquemas de quimioterapia

		RO (%)	SM (meses)	TPP (semanas)	SUP1 (%)	SUP2 (%)
<i>Paclitaxel</i>	CDDP	29,82 (29,34-30,25)	9,25 (9,18-9,31)	18,76 (18,55-18,97)	38,25 (38,05-38,45)	12,83 (12,64-13,03)
	CBT	26,15 (25,89-26,41)	9,40 (9,37-9,44)	20,50 (20,32-20,67)	38,43 (38,29-38,58)	13,69 (13,44-13,90)
	RESTO	26,02 (25,60-26,44)	7,62 (7,54 - 7,71)	15,80 (15,38-16,23)	34,4 (34,04-34,84)	9,95 (9,32-10,51)
<i>Docetaxel</i>	CDDP	30,10 (29,68-30,52)	9,51 (9,40-9,62)	21,22 (20,86-21,59)	41,71 (41,36-42,05)	16,44 (16,12-16,77)
	CBT	25,07 (24,79-25,34)	9,83 (9,73-9,84)	20 -	40,36 (39,80-40,9)	18 -
	RESTO	27,07 (26,73-27,41)	9,30 (9,21-9,40)	25,29 (26,69-35,89)	39,78 (39,44-40,11)	14,29 (13,97-14,62)
<i>No taxanos</i>	CDDP	26,47 (26,27-26,657)	8,92 (8,88-8,96)	20,07 (19,85-20,28)	37,65 (37,49-37,81)	12,85 (12,65-13,04)
	RESTO	31,10 (-)	7,40 (-)	9,6 (-)	38 (-)	- -

RO: respuesta objetiva; SM: mediana supervivencia; TPP: tiempo para progresión; SUP1: supervivencia al año; SUP2: supervivencia a los dos años.

DISCUSIÓN

Los 29 trabajos seleccionados engloban un total de 11.183 pacientes, de los cuales, 5.742 pacientes han recibido algún esquema con paclitaxel, 2.495 algún esquema con docetaxel y 2.946 esquemas sin taxanos. Como se puede observar, aunque se parte de un número no muy elevado de trabajos, finalmente se engloba un número importante de pacientes para cada grupo. Aún así, se observan diferencias importantes respecto al número de ensayos encontrados que llevan paclitaxel frente docetaxel y que cumplen las características de nuestro estudio. Esto viene determinado porque la aparición del docetaxel como herramienta terapéutica en el tratamiento del paciente oncológico y su posterior aprobación para el tratamiento del CPNM ha sido posterior al de la inclusión del paclitaxel, por lo que al llevar este más tiempo en el mercado ha provocado que el número de artículos publicados con este fármaco hayan sido mayores. No hay que olvidar, sin embargo, que conceptualmente no existe un número mínimo obligatorio de trabajos para incluir en un metanálisis, lo importante para la potencia real del mismo es el tamaño final de la muestra de pacientes, ya que la principal razón del metanálisis es poder obtener datos de un gran número de pacientes para poder calcular con mayor precisión las diferentes medidas de efectividad (respuesta objetiva, supervivencia al año de tratamiento y a los dos años).

El estudio determina la reducción del riesgo mediante el cálculo de la OR para las distintas medidas de efectivi-

dad. Para ello, se han realizado las diferentes tablas de contingencia 2 x 2 a partir de los distintos ensayos randomizados revisados que permiten una comparación directa entre esquemas sin taxanos con algún esquema con taxanos. Sin embargo, a diferencia del metanálisis realizado por Sánchez y cols.³, el cual compara únicamente el paclitaxel con esquemas sin taxanos y encuentra diferencias entre los esquemas de paclitaxel y esquemas sin taxanos en la respuesta objetiva, pero no en la supervivencia, nosotros no encontramos diferencia de riesgos con el paclitaxel para ninguna variable y únicamente para la supervivencia al segundo año, cuando se determina el OR entre esquemas sin taxanos y docetaxel. La diferencia encontrada por Sánchez y cols. es escasa con un OR de 1,42 (IC = 1,16-1,74). Tal vez, esta falta de diferencias encontrada venga determinada por el menor número de artículos que engloba dicho metanálisis (6 artículos). Además, entre los esquemas de comparación, únicamente aparece en un trabajo como esquema de comparación el cisplatino con gencitabina, y en otro, el cisplatino con vinorelbina, esquemas de tercera generación para el tratamiento del CPNM, los cuales han mostrado una mayor efectividad que los tratamientos anteriores (combinaciones de alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, y primeros derivados de la vinca y platinos). En cambio, en nuestro estudio observamos en 6 artículos que el esquema de comparación sin taxanos incluye al menos un fármaco de tercera generación, como es la gencitabina vinorelbina. Además, en nuestro metanálisis, se incluyen los 6 trabajos referenciados en el estudio realizado por Sánchez y cols.

Sin embargo, para poder realizar el análisis farmacoeconómico, es necesario conocer con exactitud los valores de incidencia de las diferentes medidas de efectividad, por lo que para ello no sólo se utilizaron los estudios que se incluyeron en la determinación de los OR, sino también todos aquellos estudios en fase III que cumplían los requisitos señalados en el apartado de método, alcanzado un total de 29 artículos.

Esto nos ha permitido cuantificar las medias de incidencia según la proporción de respuesta objetiva, supervivencia al año o a los dos años, para cada uno de los grupos. En este sentido, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas con paclitaxel y los esquemas sin taxanos, y únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas sin taxanos con los esquemas con docetaxel, aunque en muchos casos su relevancia clínica podría cuestionarse, ya que en el mejor de los casos esta no supera el 3,38% (supervivencia a los dos años). Esta similitud en cuanto a la efectividad obtenida tanto con los esquemas sin taxanos y esquemas con paclitaxel queda demostrada cuando calculamos el NNT. Así, cuando nos centramos en las respuestas objetivas y en la supervivencia al año de tratamiento entre estos dos esquemas, observamos que, tras tratar a 555 pacientes con esquemas que llevan paclitaxel, un paciente de ellos saldría perjudicado por no haberlo tratado con esquemas sin taxanos, pero habiendo realizado un desembolso con un coste mucho más elevado. Algo similar ocurre si tomamos como medida de efectividad la supervivencia al año.

El análisis de sensibilidad viene a demostrar la robustez de nuestros resultados, ya que los esquemas sin taxanos suelen ser el esquema de elección en la mayoría de los apartados de dicho análisis. Únicamente cuando se considera una disminución importante en el coste de los tratamientos con taxanos, los esquemas de docetaxel son los esquemas de elección, por otra parte lógico.

El análisis de sensibilidad muestra otras dos apreciaciones. Los esquemas con docetaxel y esquemas sin taxanos muestran un perfil toxicológico peor que los esquemas con paclitaxel. Esto no sólo se debe traducir en un mayor coste del tratamiento por ciclo, sino que incide de forma directa en la calidad de vida del paciente y puede determinar la elección de un esquema sobre otro. Sin embargo, la elección de la calidad de vida del paciente como medida de efectividad tras la administración de estos esquemas no se ha considerado en ninguno de los trabajos revisados, únicamente se han considerado, junto a los valores de efectividad ya indicados, la mediana de la supervivencia y el tiempo para la progresión.

La segunda apreciación que se observa tras revisar el análisis de sensibilidad es que no existen grandes diferencias de efectividad cuando los esquemas están constituidos por uno u otro platino, aunque, en el caso del docetaxel, los trabajos revisados que incluían esquemas de docetaxel con carboplatino son escasos.

En conclusión, los esquemas con taxanos son alternativas terapéuticas válidas ya que muestran una efectividad similar o ligeramente superior a los esquemas sin taxanos, pero a un coste muy elevado. Por otro lado, en los trabajos revisados para realizar nuestro estudio no se valora la calidad de vida como medida de efectividad, parámetro que se debería de tener en cuenta cuando las medidas de efectividad tradicionales son tan similares y se está administrando tratamiento de carácter paliativo en pacientes con tumores en estadios avanzados. Por todo ello, y hasta que se considere la influencia de estos esquemas en la calidad de vida o aparezcan nuevos estudios que limiten los resultados del nuestro, una buena opción sería limitar los esquemas con taxanos a tratamientos de segunda línea o a pacientes a los que no se les pudiese administrar este tipo de esquemas sin taxanos.

Bibliografía

1. [http://www-rayos-medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB4\(2004\)78-81.pdf](http://www-rayos-medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB4(2004)78-81.pdf)
2. Larriba JL. Cáncer de pulmón. En: Díaz-Rubio E, Guillem V. *Oncología Médica. Guía de Prescripción* 2ª ed. Rhone Poulenc Rorer; 1998. p. 31-44.
3. Sánchez de la Rosa, Echevarría JR, Guillén Grima F. Evaluación del tratamiento con paclitaxel del cáncer de pulmón no microcítico. *Med Clin* 2001; 117: 167-71.
4. Catálogo de Especialidades. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005.
5. Sistema de Información Económica. Hospital Clínico Universitario. Valencia 2004.
6. Giaccone G, European Organization for Research and Treatment of Cancer Group. Early results of a randomized phase III trial of platinum containing doublets versus a nonplatinum doublet in the treatment of advanced non small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer 08975. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 9): 47-9.
7. Mark A, Schell M, Bakri K, Peterman A, Lee JH, Unger P, et al. Second line, low dose, weekly paclitaxel in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. *Cancer* 2002; 95: 1265-73.
8. Frasci G, Comella P, De Cataldis G, Maiorino L, Fiore F, De Rosa V, et al. Taxol plus Gemcitabine and Vinorelbine given every other week in advanced chemo-Naïve non-small cell lung cancer patients. *Oncology* 2003; 65: 378-9.
9. Langer C, Manola J, Bernardo P, Kugler J, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
10. Smit E, van Meerbeeck J, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3909-17.
11. Belani C, Barstis J, Perry M, La Rocca R, Nattam S, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2933-9.

12. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 21: 4285-91.
13. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *An Oncology* 2002; 13: 1539-49.
14. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578-85.
15. Ogawara M, Kawahara M, Hosoe S, Atagi S, Kawaguchi T, Okishio K, et al. A feasibility study of paclitaxel 225 mg/m² and carboplatin AUC = 6 in untreated advanced non-small cell lung cancer patients in Japan. *Japan J Clin Oncol* 2002; 32: 48-53.
16. Gatzemeier U, Van Pawel J, Gottfried M, Velde GPM, Mattson K, DeMarinis F, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-9.
17. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant C, Grevsrad P, Moynour C, et al. Randomized phase III trial of Paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
18. Reck M, von Pawel J, Macha H, Kaukel E, Deppermann KM, Bonnet R, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide and carboplatin versus carboplatin, etoposide and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1118-27.
19. Herbst R, Giaccone G, Schiller J, Natale R, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
20. Comella P. Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 7): 7-10.
21. Kosmidis P, Mylonakis N, Dimopoulos A, Pavlidis N, Fountzilas G, Samantas E, et al. Combination chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus Gemcitabine in inoperable non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study. Preliminary results. *Semin Oncol* 2000; 27 (Supl. 2): 3-8.
22. Rodríguez J, Cortés J, Calvo E, Azinovic I, Fernández-Hidalgo O, Martínez-Monge R, et al. Paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine combination chemotherapy within a multidisciplinary therapeutic approach in metastatic non-small-cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2622-9.
23. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002; 346: 92-8.
24. Pérez JE, Machiavelli MR, Romero AO, Romero Acuna LA, Doming ME, Fauce H. Vinorelbine and paclitaxel for locoregional advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 383-7.
25. Cortés J, Rodríguez J, Calvo E, Azinovic I, Fernández-Hidalgo O, Martínez-Monge, et al. Paclitaxel, cisplatin and vinorelbine combination chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 299-303.
26. Lilenbaum R, Rendón J, List M, Desch C, Watson D, Millar A. Single agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and Leucemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-5.
27. Perry MC, Ihde DC, Herndon JE, Grossbard ML, Grethein SJ, Atkins JN, et al. Paclitaxel/ifosfamide or navelbine/ifosfamide chemotherapy for advanced non small cell lung cancer. CALGB 9532. *Lung Cancer* 2000; 28: 63-8.
28. Giaccone G, Splinter T, Debruyne C, Khot G, Liones P, Zandwijk N, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non small lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2133-41.
29. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky 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; 3: 623-31.
30. Fosella F, Pereira J, van Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus paltinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the Tax 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-24.
31. Fosella F, De vore R, Kerr N, Crawford J, Natale R, Duphy 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: 2354-62.
32. Laack E, Dierlamm T, Knuffmann C, Popp J, Schmied B, Durk H, et al. Docetaxel and carboplatin as second-line chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36 (Supl. 3): 303-7.
33. Dancy J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43 (Supl. 2): 183-94.
34. Petrioli R, Pozzessere D, Messinese S, Sabatino M, Ceciari F, Marsili S, et al. Weekly low-dose docetaxel in advanced non-small cell lung cancer previously treated with two chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2003; 39 (Supl. 1): 85-9.
35. Thongprasert S, Cheewakrangkrai R, Napapan S. Docetaxel as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 1296-300.
36. Bando H, Miyata J, Sano T, Sumimoto M. Retrospective analysis of administration of a combination of docetaxel and carboplatin for advanced non small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 2107-13.
37. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27 (Supl. 3): 145-57.
38. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2602-9.
39. Hanna N, Shepherd F, Fosella F, Pereira R, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
40. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere lung cancer study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 254-61.
41. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiafaki X, Rapti A, Veslemes M, et al. Platinum-based and non-platinum based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicenter trial. *Lancet* 2001; 37: 1478-84.
42. Shepherd F, Dancy J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
43. Thomas J, Lynch TJ Jr. Review of two phase III randomized trials of single-agent docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 9): 5-9.
44. Belani C. Phase II randomized trial of docetaxel in combination with cisplatin or carboplatin or vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 9): 10-4.
45. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, Agelidou A, Mihalopoulou P, Anagnostopoulou O, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non small cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2397-945.
46. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebatau P, Depierre A, Morère JF, et al. Gemcitabine docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non small cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005; 16: 602-10.
47. <http://www.el-mundo.es/elmundosalud/2005/04/28/oncologia.111469056.html>
48. <http://www.fehad.org/valhad/pn006.htm>