



Aspectos farmacoeconómicos de los citostáticos orales

J.E. Poquet Jornet^{a,*}, F.J. Carrera-Hueso^b, J.M Gasent Blesa^c y M. Peris Godoy^d

^aJefe del Área Clínica de Farmacia, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

^bServicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, España

^cJefe del Área Clínica de Oncología, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

^dDirector Asistencial, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia oral;
Citostáticos;
Farmacoeconomía;
Cumplimiento;
Valor

Resumen En la validación de la quimioterapia oral, el farmacéutico debe comprobar la idoneidad de la prescripción, así como la corrección de su contenido, aplicando los mismos estándares de seguridad para los citostáticos parenterales. Cada vez hay más cánceres que tienen disponibles tratamientos por vía oral, mejorando la satisfacción del paciente, ya que pueden tomarse en sus domicilios sin necesidad de visitar el hospital. A medida que se incrementen los tratamientos citostáticos por vía oral será mucho más importante asegurarse de que ese cumplimiento de los tratamientos sea lo más óptimo posible. Los nuevos citostáticos por vía oral son menos tóxicos, reducen los costes indirectos e implican una menor pérdida de tiempo para el paciente y sus cuidadores, pero sus costes deberían estar por debajo de un umbral aceptado por la sociedad. Para ayudar a esta toma de decisiones, deberemos emplear las herramientas que la farmacoeconomía pone en nuestras manos.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEY WORDS

Oral chemotherapy;
Cytostatic agents;
Pharmacoeconomics;
Compliance;
Value

Pharmacoeconomic aspects of oral cytostatic agents

Abstract When validating oral chemotherapy, pharmacists should confirm the suitability and correctness of the prescription, applying the same safety standards as those used for parenteral cytostatic drugs. There are an increasing number of cancers for which orally administered drugs are available, which increases patient satisfaction as these drugs can be taken at home without the need to visit a hospital. As oral cytostatic treatments increase, so does the importance of ensuring optimal treatment compliance. The new oral cytostatic agents are less toxic, reduce indirect costs and imply less loss of time for patients and their families. However, the cost of these agents should be below a threshold acceptable for society. As an aid to decision making, pharmacoeconomic tools should be used.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaime.poquet@marinasalud.es (J.E. Poquet Jornet).

Introducción

La eficacia y la seguridad son los dos atributos básicos que deben acompañar a cualquier tratamiento con medicamentos. El tratamiento con citostáticos es un caso particular en que habitualmente el paciente acude a un hospital a recibir su tratamiento, aunque este concepto ha evolucionado desde la introducción de los citostáticos orales.

El farmacéutico debe comprobar la idoneidad de la prescripción, así como la corrección de su contenido, aplicando los mismos estándares de seguridad en la validación de la quimioterapia oral que la que realiza para los citostáticos parenterales¹. El empleo de quimioterapia oral no está libre de riesgos y una dosis mal entendida y mal administrada, diariamente, puede provocar reacciones graves en el paciente. En efecto, los citostáticos orales no son menos tóxicos que los tratamientos intravenosos, y todos ellos presentan un estrecho intervalo terapéutico que ponen al paciente en riesgo de sufrir peligrosos efectos secundarios^{2,3}.

Se incluyen como quimioterapia oral aquellos fármacos que tiene actividad antitumoral directa como capecitabina, ciclofosfamida, busulfán, hidroxycarbamida, idarrubicina, clorambucilo, vinorelbina, tegafur, etopósido, topotecán, metotrexate y melfalán; o aquéllos que actúan dirigidos contra un receptor como imatinib, lapatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib y everolimus. No se incluyen los fármacos hormonales o antihormonales (tamoxifeno, anastrozol), mientras que sí se incluyen la talidomida y la lenalidomida⁴. Entre 2006 y 2007, sólo en Inglaterra se han prescrito más de 24 millones de dosis de citostáticos orales⁴, y se espera que su número se incremente en los próximos años: de los 400 medicamentos que hay en investigación, prácticamente un 25% serán citostáticos orales^{3,5,6}.

El tratamiento del cáncer supone el mayor campo de innovación en medicina, representando además un elevado impacto económico. En efecto, anualmente los costes de los antineoplásicos ascienden a 40.000 millones de dólares en todo el mundo⁷. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado 53 nuevas indicaciones en oncología entre los años 2005 y 2007, 18 de ellas correspondientes a nuevas moléculas. La FDA, en 2003, tenía en investigación 925 antineoplásicos, mientras que en 2008 esta cifra se había elevado a 1.440. Actualmente, las ventas de productos anticancerosos crecen a un ritmo superior a un 15% anual^{7,8,9}. Más del 90% de los tratamientos antineoplásicos aprobados por la FDA en los últimos cuatro años tienen un coste de más de 20.000 dólares anuales¹⁰. Apesar del esfuerzo económico realizado, la tasa de mortalidad de la mayoría de cánceres ha descendido sólo modestamente y, comparativamente, mucho más lentamente que la mortalidad por patología cardiovascular. En EE. UU., los gastos sanitarios por habitante son más del doble de lo invertido en nuestro país y, sin embargo, no presentan unas supervivencias en el tratamiento del cáncer mucho mejores que las del resto de países europeos (Schickedanz, 2010).

Vía oral frente a vía intravenosa en la administración de citostáticos^{5-8,11-16}

Punto de vista del paciente

Los pacientes pueden preferir la vía oral por las siguientes razones:

- Mayor comodidad en su administración
- Evitar desplazamientos al hospital de día
- Evitar el tiempo necesario para la administración de la quimioterapia IV
- Disminuir la ansiedad en los pacientes
- Cuando el acceso venoso no es accesible
- Menor riesgo de complicaciones

Los pacientes pueden preferir la vía intravenosa cuando:

- Le presuponen una mayor eficacia a la vía intravenosa
- El número total de comprimidos supera los 6-8 por día
- El paciente debe organizar su vida alrededor de la ingesta de la medicación, por ejemplo, el tegafur más uracilo debe tomarse tres veces al día y separado una hora de las comidas
- La administración por vía oral va acompañada de un mayor control, como en la administración de vinorelbina; el elevado riesgo de neutropenia grado 3-4 hace que se requieran analíticas semanales

Punto de vista del oncólogo

Los facultativos pueden preferir la vía oral por:

- Todas las razones que le convienen al paciente y que han sido citadas anteriormente
- Para solucionar los problemas de escasez de personal, ya que sustituir la quimioterapia intravenosa por oral permitiría incrementar en siete veces el número de pacientes tratados¹⁷. Cambiar del esquema de Gramont por capecitabina oral en pacientes con cáncer colorrectal avanzado permitiría ahorrar más de 10 horas por paciente en visitas médicas, lo que permitiría que por cada 50 pacientes con 5-fluorouracilo intravenoso se podrían tratar otros 350 pacientes con capecitabina oral¹⁸.

Los facultativos pueden preferir la vía intravenosa cuando:

- Asumen una mayor eficacia que la vía oral
- Problemas sobre la biodisponibilidad de los fármacos:
 - a) La presencia de glicoproteína P en el epitelio intestinal impide la absorción de varios fármacos (por ejemplo: paclitaxel oral)¹⁹.
 - b) Varios fármacos presentan escasa biodisponibilidad cuando se administran por vía oral: vinorelbina (33%), topotecán (35%) y etopósido (40-75%).
 - c) Elevada variabilidad en la biodisponibilidad de topotecán provoca una mayor incidencia de neutropenia cuando se da la dosis máxima por vía oral frente a la administración intravenosa.
 - d) La biodisponibilidad de los citostáticos orales puede verse influida por la presencia de comida (tegafur).
 - e) Interacciones con otros medicamentos^{8,18}. En pacientes con glioblastoma, la administración de un antiepiléptico inductor hepático requiere la administración de 500 mg de imatinib cada 12 horas, mientras que, si no se administra el antiepiléptico, es suficiente con 400 mg diarios. La administración conjunta de erlotinib con inhibidores (ciprofloxacino, itraconazol) o inductores (fenitoína, carbamacepina o fenobarbital)

del CYP3A4 e inhibidores de la bomba de protones (que al alterar el pH del tracto digestivo pueden modificar la biodisponibilidad y la solubilidad del erlotinib, provocando toxicidades inesperadas o importantes pérdidas de eficacia)⁶.

- f) No tienen la seguridad del cumplimiento correcto y la vía intravenosa proporciona una mayor oportunidad de monitorizar el tratamiento. Un 43% de los pacientes con cáncer de mama no tomaba el citostático oral tal como había sido prescrito²⁰. Con los citostáticos orales se pueden continuar presentando sobredosificaciones incluso en presencia de toxicidades que pongan en riesgo la vida del paciente, por lo que es imprescindible realizar un ajuste de dosis individualizado para el manejo adecuado de los efectos adversos.
- g) Por las dificultades asociadas a poblaciones especiales que presenten síndrome de malabsorción, disfunciones hepáticas, alteraciones orofaríngeas u obstrucción intestinal.
- h) Por el sistema de pago al oncólogo: en EE. UU., Medicare paga al oncólogo por la administración de quimioterapia intravenosa, pero no cubre la administración de citostáticos orales, por lo que su remuneración económica es muy superior si administran quimioterapia intravenosa que si la administran por vía oral⁶. En la última década los salarios de los oncólogos (al menos los de EE. UU.) se han incrementado en un 86% cuando su actividad ha crecido un 12%. Actualmente, Medicare abona al oncólogo un precio medio más un 6% del precio del fármaco, lo que crea un “incentivo perverso”, pues cuanto más caros sean los tratamientos prescritos, mayor es el margen y, por lo tanto, el beneficio económico. La mediana anual del salario de los oncólogos, en EE. UU. es de 358.000 dólares, siendo la media de 523.000. El 10% de los oncólogos ganaban, en el 2006, más de un 1 millón de dólares anuales¹⁰.

Errores de medicación y cumplimiento con citostáticos orales

Entre 1993 y 2002 se han descrito 25 fallecimientos y 26 efectos adversos graves asociados con errores en la prescripción de metotrexate oral, debido a que los pacientes no recibieron suficiente información o ésta fue inadecuada³. Se han descrito tres muertes y más de 400 errores relacionados con la administración de citostáticos orales entre los años 2003 y 2007; la mitad de los cuales estaban relacionados con una dosis, una frecuencia o una duración de tratamiento inadecuada⁴.

En caso de producirse un error en la prescripción, validación, dispensación o de comprensión por parte de un paciente de un medicamento citostático oral, éste no será detectado hasta la próxima dispensación o la próxima visita médica. Por tanto, es importante seguir una serie de recomendaciones dirigidas a disminuir el error y facilitar la comprensión del paciente o familiar²:

- a) Describir las dosis de las diferentes tomas: indicar número de formas farmacéuticas que deben ser tomadas

por dosis, evitando especificar únicamente la dosis diaria total.

- b) Identificar el número de dosis que deben tomarse, identificando el número de tomas al día y sin dejar duda a la confusión.
- c) Ajustar la dosis a la presentación disponible de las formas orales sólidas: por ejemplo, lomustina 130 mg/m², dosis prescrita = 208 mg, entonces dispensar lomustina 200 mg equivalente a 5 cápsulas.
- d) En relación con las comidas: por ejemplo cuando se prescribe erlotinib 150 mg una vez al día, cada día durante 30 días, se debe indicar: tomar separado al menos dos horas, de las comidas.
- e) Medicación de soporte y concomitante (temozolomida y antieméticos).
- f) Confirmación de la comprensión por parte del paciente en la dispensación.

La existencia de personal especializado que realice al principio de cada tratamiento con citostáticos orales una sesión personalizada de 60-90 minutos, la entrega de calendarios que recuerden cómo administrar correctamente la medicación, hacer que el paciente conozca y comprenda cuales son los efectos adversos que se pueden presentar y disponer de kits que les ayuden a controlar sus efectos adversos han demostrado que son estrategias que mejoran el cumplimiento con los citostáticos orales y, por lo tanto, los resultados clínicos asociados^{3-5,20,21}. A medida que se incrementen los tratamientos citostáticos por vía oral será mucho más importante asegurarse que ese cumplimiento de los tratamientos sea lo más óptimo posible¹¹.

La eficacia, y también la toxicidad, de los citostáticos orales dependen de la adherencia adecuada a la dosis prescrita, siendo el paciente el último responsable de garantizar un cumplimiento óptimo⁶. Entre las razones que se han descrito para justificar este bajo cumplimiento destacan las siguientes: sentir que se está mejor y dejar de tomar el fármaco; sentir que se está peor y dejar de tomar el fármaco; la dosificación del citostático oral es complicada y confusa; incapacidad para financiar medicamentos caros¹⁵.

En ocasiones, la aparición de efectos adversos, más allá de lo que es tolerable o seguro, puede hacer que el paciente deje de tomarse la medicación. Estas “vacaciones terapéuticas” pueden incrementar los costes asociados al tratamiento por la medicación desperdiciada, por la pérdida de los avances obtenidos con la terapia, por la progresión de la enfermedad y por una utilización adicional de servicios sanitarios a medida que se deteriora la salud del paciente. La quimioterapia oral también puede producir efectos adversos importantes que, al no ser detectados hasta la próxima recogida de medicación o la visita con el oncólogo, pueden afectar a la situación clínica del paciente¹¹.

Asegurar el cumplimiento de la quimioterapia oral es difícil al tomarse en el domicilio del propio paciente, y sólo se puede monitorizar en función de lo que el paciente notifica, lo que supone no poder aplicar mediciones externas como el recuento de comprimidos⁶ o por el efecto Hawthorne¹⁵.

A pesar de conocer el hecho de que la supervivencia del paciente y la mejora de su situación clínica dependen de una ingesta adecuada de la medicación oral, las sobredosificaciones, las infradosificaciones y los errores en la administración de la quimioterapia oral (por ejemplo:

presencia/ ausencia de comidas o administración en el momento inadecuado) pueden hacer que hasta el 80% de los pacientes no se tomen los citostáticos orales tal como se los ha prescrito el oncólogo. Entendiéndose cumplimiento terapéutico a tomarse la medicación, tal como ha sido prescrita, en más de un 85% de las tomas. Entre los factores que elevan el riesgo de no cumplimiento destacan¹¹: a) complejidad del régimen terapéutico; b) la edad del paciente (se han descrito especiales problemas de cumplimiento en los adolescentes); c) las expectativas del paciente sobre la efectividad del tratamiento; d) la gravedad de la enfermedad y el cambio clínico esperado; e) la "educación sanitaria" que tengan el paciente y su familia; f) una escasa supervisión de la adherencia por parte de los profesionales del hospital.

Una preocupación expresada por los oncólogos es que los pacientes infranotifiquen los efectos adversos asociados con la administración de citostáticos orales. En efecto, en un estudio se ha detectado que un 23% de los pacientes que habían tenido un efecto adverso no lo habían notificado porque pensaban que la quimioterapia oral tiene que estar asociada a una mejor tolerancia o porque temen que si comunican el efecto adverso se suspenderá la quimioterapia, con el riesgo de avance del tumor que ello supone⁴. Los sistemas de contaje de comprimidos no aseguran la ingesta adecuada de los citostáticos orales⁶.

Entre los métodos descritos para mejorar el cumplimiento de la quimioterapia oral destacan las llamadas telefónicas o recordatorios electrónicos, incrementar la educación de los pacientes y de sus cuidadores y un manejo adecuado de los efectos adversos asociados al tratamiento^{15,22}.

Estudios farmacoeconómicos

En los ensayos clínicos de medicamentos citostáticos, el incremento de la supervivencia es generalmente el principal objetivo. Sin embargo, en la práctica clínica estos resultados de supervivencia se suelen emplear para la selección del tratamiento, mientras que la decisión clínica de continuar con las mismas dosis, reducir la dosis de quimioterapia administrada o incluso suspender los tratamientos están relacionados con la aparición de los efectos adversos, y éstos pueden evaluarse con escalas validadas de la calidad de vida de los pacientes. La administración oral de citostáticos, en principio, está asociada con una menor tasa de efectos adversos que la vía intravenosa, con la mejora que ello supone para la calidad de vida, y pueden reducir los costes globales del sistema sanitario¹².

En un estudio de pacientes con cánceres incurables y que recibían quimioterapia paliativa, el 89% alegaron que preferirían la vía oral a la intravenosa. Sin embargo, el 70% alegaron que no aceptarían una menor tasa de respuesta y un 74% dijeron que no aceptarían una menor duración de la respuesta por el hecho de emplear la vía oral. Como era de prever, la eficacia del tratamiento en este tipo de pacientes está por encima de la comodidad de la administración del tratamiento²³.

En cáncer colorrectal metastático (CCRM), la administración de capecitabina oral generó menores estancias hospitalarias para recibir la quimioterapia, menores días de hospitalización ocasionados por los efectos adversos y una

menor necesidad de fármacos para tratar efectos adversos (utilizando fluconazol y antagonistas del 5-HT₃). En un estudio francés en pacientes con cáncer de colon estadio III, la administración de capecitabina generó unos ahorros de 7.025 dólares por paciente cuando se comparaba con el protocolo de la Clínica Mayo y de 3.569 dólares cuando se comparaba con el protocolo de Gramont²⁴. En un estudio italiano también se demostraba que la capecitabina era la estrategia dominante, generando unos ahorros de 2.234 euros por paciente²⁵.

Capecitabina ha demostrado ser más coste-efectiva que la administración intravenosa de 5-FU, de gemcitabina y de vinorelbina⁵. Un análisis farmacoeconómico de capecitabina oral frente a 5-fluorouracilo más leucovorin en pacientes con cáncer de colon grado C de Dukes, aunque los costes de adquisición fueron superiores para capecitabina (2.081 frente a 602 libras), los mayores costes asociados con la administración de la quimioterapia intravenosa (los pacientes con 5FU/ LV necesitaron 28 visitas frente a las 7,4 visitas de los pacientes con capecitabina), el empleo de fármacos más económicos para tratar los efectos adversos asociados con la administración de quimioterapia y el menor tiempo empleado en visitas (27 frente a 125 horas) permitieron obtener unos costes un 57% inferiores con la administración de capecitabina. Los ahorros estimados serían de 3.700 libras por paciente, que se elevan a 5.000 libras si se incluyen los costes asociados al desplazamiento del paciente (3.357 con capecitabina frente a 8.528 libras con 5FU/ LV). La supervivencia a 36 meses fue del 81,3% con capecitabina y de 77,6% con 5FU/ LV (diferencia absoluta del 3,7% lo que hace que el tratamiento con capecitabina sea la opción dominante²⁶.

En un estudio en el que se analizaba el coste del tratamiento de cisplatino más capecitabina frente a cisplatino más fluorouracilo en pacientes con cáncer gástrico, los costes en la rama con capecitabina fueron de 2.688 dólares por paciente y de 4.014 dólares en los pacientes tratados en el brazo de fluorouracilo²⁷.

Se analizó la utilización de capecitabina en cáncer colorrectal metastático (CCRM) (bien en monoterapia, bien asociado a oxaliplatino), en monoterapia en cáncer de mama metastático (CMM) y el uso de erlotinib en monoterapia en cáncer de pulmón no microcítico metastático (CPNM), y se compararon los costes asociados con los obtenidos con la quimioterapia intravenosa habitual. El coste asociado al tratamiento intravenoso fue el siguiente: a) CCRM: 20.200 euros y 11.258 euros con capecitabina (ahorro de 8.943 euros por paciente); b) CMM: 13.775 euros y 4.703 euros con capecitabina (ahorro de 9.072 euros por paciente); y c) CPNM: 12.405 euros y 10.141 euros con erlotinib (ahorro de 2.264 euros por paciente)²⁸.

En pacientes con cáncer de mama metastático, la administración de capecitabina tenía unos costes mensuales por paciente inferiores a los de vinorelbina (7.032 frente a 9.660 dólares), a los de gemcitabina (6.930 frente a 12.716 dólares), a los de taxanos más antraciclina (10.895 frente a 13.115 dólares) y frente a otros protocolos con taxanos (9.253 frente a 12.116 dólares). Estos menores costes están relacionados con una menor tasa de efectos adversos (mielosupresión y eventos gastrointestinales) y por los menores costes asociados con la administración de capecitabina²⁹ (Rugo). Se ha realizado un estudio en que a los

pacientes HER+ y resistentes al trastuzumab que recibieron capecitabina y lapatinib, observando que el coste de añadir el lapatinib a la capecitabina fue de 10.630 dólares con una ganancia esperada de 0,12 años ajustados por calidad (AVAC), obteniendo un coste-efectividad incremental de 166.113 dólares por AVAC, por lo que la adición de lapatinib en estas condiciones, claramente, no es una opción coste-efectiva²⁹.

En un estudio coste-beneficio realizado en pacientes con cáncer colorrectal, la administración de capecitabina oral frente al protocolo de la Clínica Mayo generó unos ahorros por paciente de 1.610 euros, si se empleaba en primera línea, y de 943 euros si se empleaba en adyudancia³⁰. Los beneficios clínicos deben ser expresados como términos absolutos más que como términos relativos, ya que ello evita sobrestimaciones del beneficio clínico. Además, estas mediciones de beneficios clínicos deben ser transparente y fáciles de interpretar⁹.

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se ha realizado un estudio de impacto presupuestario en el que se simulaba el tratamiento de 50.000 pacientes. Como tratamiento de segunda línea, se comparaba erlotinib frente a docetaxel y perimetrexed (30% de los pacientes reciben erlotinib), y en tercera línea se comparaba erlotinib frente a tratamiento paliativo (90% de los pacientes reciben erlotinib), obteniendo que los costes para un año de tratamiento era de 382.418 dólares para los pacientes que recibieron erlotinib y de 380.968 para los pacientes sin erlotinib (diferencia de 1.450 dólares)³¹.

Entre las limitaciones de los estudios de coste efectividad realizados con citostáticos orales hay que destacar que pueden estar basados en el análisis de grandes bases de datos, que se pueden haber realizado en diferentes periodos de tiempo y que se presenten diferencias importantes en el diseño de los estudios y en los criterios de selección de las poblaciones analizadas²⁸.

En un estudio realizado en pacientes con cáncer de colon metastásico, los pacientes que recibieron la quimioterapia en su domicilio recibieron 5,3 ciclos, mientras que los pacientes que la recibieron en la consulta privada del oncólogo recibieron 9,0 ciclos. Es fácil imaginar el impacto que tiene donde se recogen los datos de consumos sobre los costes en un estudio de farmacoeconomía³². En ciertas ocasiones, el coste del tratamiento está influenciado por la indicación para la que se emplea; así, lenalidomida, que tenía un coste de 55.000 dólares por paciente/año cuando se empleaba como tratamiento de la anemia asociada a síndrome mielodisplástico (10 mg/día), elevó su precio hasta 74.000 dólares por paciente/año en cuanto se aprobó su empleo en mieloma múltiple (25 mg/día) (Curtiss, 2006). Las conclusiones de diferentes estudios farmacoeconómicos pueden diferir entre las diversas agencias evaluadoras. Además, hay que reevaluar el nuevo impacto económico ante la ampliación de las indicaciones clínicas para las que se emplea el fármaco³³.

El valor de los citostáticos orales

Para la mayoría de bienes y servicios, la competencia de los mercados ajusta el valor que los consumidores dan a las cosas con el coste de producción de los fabricantes. Si los con-

sumidores están bien informados y les pertenece el dinero que gastan, los precios que ellos están dispuestos a pagar se acaban acercando al valor del producto, al tiempo que la competencia obliga a los fabricantes a ajustar este precio a los costes de fabricación. Sin embargo, en salud está mucho menos claro lo que es valor, precio y coste. A los pacientes, a los que financian la sanidad e incluso a los médicos, en ocasiones les falta información sobre la efectividad y riesgos, especialmente con los nuevos medicamentos. Además, las patentes limitan la competencia y reducen la presión competitiva sobre el precio de los productos³⁴. En el año 2000, en EE. UU., se emplearon 128.000 millones de dólares en medicamentos (incremento del 13,6% respecto al año anterior); de esa subida en el gasto, un 3,9% fue ocasionado por incrementos de precios y un 9,7% por un incremento en su utilización³⁵.

Uno de los asuntos más espinosos en medicina es el concepto de qué es lo que constituye valor en salud, ya que conocer y acotar este concepto nos llevará a conocer dónde y cómo estamos empleando nuestros recursos⁹. El término valor en cáncer lo podríamos definir como aquel tratamiento o procedimiento que prologa la vida del paciente y/o mejora su calidad de vida con unos costes por AVAC razonables para la sociedad³⁶.

En una reunión de consenso, organizada por el Instituto de Medicina en EE. UU., y que reunió a oncólogos, investigadores, pacientes, industria farmacéutica, economistas y gestores para definir qué es lo que tiene valor en el tratamiento del cáncer, se ha concluido que está constituido por diversas dimensiones como son: resultados, cuidados, pacientes y costes. Y que la medición de la dimensión económica debe realizarse con costes por AVAC, es decir, dólares o euros/AVAC⁷. La comparación de los costes por AVAC proporciona una medida razonable para medir el valor obtenido por cada dólar gastado y proporciona un método estandarizado para evaluar costes y resultados. Al analizar fármacos para el cáncer frente a fármacos utilizados en otro tipo de indicaciones se han obtenido mayores valores de coste-utilidad (media, mediana y mínimo) con los antineoplásicos (68.000, 71.000 y 63.000 dólares) frente a los que no lo son (63.037, 63.000 y 9.225 dólares)³⁴.

En un momento de recursos limitados y de un incremento incesante de los costes de los nuevos tratamientos oncológicos, es razonable considerar qué es lo que aporta valor tanto para el paciente como para la sociedad cuando se toman decisiones en el tratamiento de los pacientes oncológicos⁹. Aunque los nuevos tratamientos pueden ofrecer beneficios en salud, sus elevados precios plantean si los recursos que destinamos a su adquisición no podrían invertirse en otras intervenciones sanitarias con un ratio coste-efectividad más favorable. En efecto, para el Instituto Británico para la Salud y Excelencia Clínica (NICE) aquellas con un coste-efectividad inferior a 40.000 euros serían rentables, aunque recientemente NICE ha relajado este límite para aquellos cánceres poco frecuentes que generarán un limitado impacto en las cuentas del National Health Service (NHS)³⁶, si hay que plantearse la sostenibilidad del sistema sanitario o el copago por parte de los pacientes y, sobre todo, si los beneficios obtenidos compensan los elevados costes asociados con su administración³⁴. En cuanto a la evaluación de los costes, la introducción de fórmulas de copago, cuando el paciente no abona más de un 20% del valor del fármaco, no

promociona el uso de los tratamiento con mayor "utilidad terapéutica", sino tan sólo de los de "menor coste" ⁷.

El vertiginoso incremento de los costes de la quimioterapia en los últimos tiempos nos hace ser más exigentes al analizar si se ha incrementado del mismo modo el valor de los resultados clínicos obtenidos. Aunque los costes/ AVAC de la mayoría de nuevos antineoplásicos son difíciles de calcular, con frecuencia exceden los 100.000 dólares/ AVAC. Por ejemplo, para bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico o cáncer de mama los costes oscilan entre 200.000 y 300.000 dólares/ AVAC, y por tanto el NICE ha recomendado que no sea financiado por el NHS. Recientemente, un alto ejecutivo de la industria farmacéutica ha reconocido que de las nuevas moléculas que están a punto de comercializar "ninguna de ellas está por debajo de 300.000 dólares/ AVAC" ³⁶.

A los oncólogos se les pide que tienen que ponderar si los beneficios clínicos esperados superan los costes del tratamiento, pero incorporar estas decisiones a su práctica clínica no suele ser muy de su agrado (el 88% de los oncólogos creen que el coste de los tratamientos no debería influir en sus decisiones terapéuticas y consideran que un beneficio clínico de un par de meses ya justificaría un coste-efectividad de 300.000 dólares/ AVAC⁷). Los pacientes deben elegir entre cantidad y calidad de vida³⁷. Hasta un 40% de los pacientes pueden estar preocupados por los costes del tratamiento oncológico, aunque la mayoría de ellos no transmiten nunca sus inquietudes a su médico⁷.

Se ha analizado el impacto de la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de colon metastásico, en dólares, durante ocho semanas (tabla 1). En el numerador de la ecuación coste-beneficio sin quimioterapia la supervivencia media es de 8 meses, de 12 meses con fluorouracilo y 21 meses con FOLFIRI o FOLFOX. La adición de bevacizumab o cetuximab incrementa el coste medio por paciente hasta a 161.000 dólares, sin ninguna evidencia de un incremento de la supervivencia por encima de los 21 meses obtenidos con FOLFIRI o con FOLFOX¹³.

Muchos de los nuevos antineoplásicos tienen unos costes superiores a 25.000 dólares por año, mientras que los beneficios, en los mejores casos, tan sólo alcanzan para unos pocos meses. En un estudio realizado con 139 oncólogos de EE. UU., sólo el 30% reconocía que el coste de los tratamientos influía en sus decisiones terapéuticas, aunque un 71% creía que durante los próximos años se iba a incremen-

tar el control sobre el coste económico de los tratamientos. Un 62% justificaba unos incrementos de 70.000 dólares anuales sobre el tratamiento de referencia, si se obtenía un beneficio adicional de sólo 2-4 meses, mientras que otro 20% adicional creía que para justificar este importe hacía falta un incremento de la supervivencia, como mínimo, de 4-6 meses. El bevacizumab tiene un coste de 4.400 dólares con un beneficio medio en supervivencia de 4,7 meses³⁸.

Los pacientes con citostáticos orales pueden presentar incumplimientos muy elevados; en esos casos, los costes de la quimioterapia oral al realizar el estudio farmacoeconómico, ¿deben basarse en la adherencia real o en la adherencia prescrita inicialmente? Por otro lado, en evaluaciones económicas, los costes y beneficios se extrapolan a una duración de varios años; si la molécula original pierde su patente y se comercializan genéricos con una disminución de su precio entre el 25 y el 75%, ¿los estudios farmacoeconómicos deben anticipar estos cambios futuros de precios?³⁹. Es un error asumir en los estudios coste-efectividad que el valor de la vida es lineal o si los AVAC deben tener diferente valor en función de la edad del paciente³⁶. Si, por muy elevados que sean los costes/ AVAC de los nuevos antineoplásicos, nunca quedan fuera de la financiación pública, ¿por qué tendría que adaptarse la industria farmacéutica a buscar fármacos que no superasen un determinado umbral?³⁶.

El tratamiento con quimioterapia en pacientes terminales nos obliga a plantearnos hasta cuándo debemos administrar quimioterapia cuando las expectativas de vida son mínimas. Entre el 16 y el 20% de los tumores sólidos en EE. UU., estuvieron recibiendo quimioterapia en los 14 días previos a su fallecimiento¹⁰. En algunas ocasiones, se incrementarían los AVAC obtenidos si estos elevados recursos económicos se empleasen en cribaje de cáncer en lugar de emplearlos en pacientes terminales en los que el beneficio clínico, en ocasiones, tan sólo supone unos meses, o incluso semanas, adicionales de vida (y además, con una escasa calidad de vida)³⁶.

Sólo hay dos caminos para reducir el coste de los medicamentos proporcionados a los pacientes: o se reducen los medicamentos administrados o se paga menos por ellos¹⁰. Los nuevos citostáticos administrados por vía oral son menos tóxicos, reducen los costes indirectos, incluidos los costes de desplazamiento e implican una menor pérdida de tiempo para el paciente y sus cuidadores¹⁶, pero sus costes deberían estar por debajo de un umbral (medido en coste/ AVAC) que la sociedad aceptase gastarse en su adquisición, así como no dedicar esos recursos económicos a otras actividades.

Tabla 1 Coste de ocho semanas de tratamiento en el cáncer de colon metastásico

Protocolo	Coste (\$)
Clínica Mayo: bolus mensual de fluorouracilo	63
Poswell Park: bolus semanal de fluorouracilo más leucovorin	304
LVSFU2: administración bisemanal de bolus de 48 h	363
FOLFIRI (LVSFU2 + irinotecan)	9.831
FOLFOX (LVSFU2 + oxaliplatino)	11.889
Bebacizumab + (FOLFIRI o FOLFOX)	21.000
Cetuximab + FOLFIRI	30.700

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, actual o pasado, con lo que se expone en el presente artículo ni con los laboratorios que comercializan los medicamentos mencionados en el mismo.

Bibliografía

1. Quesada Grueso C, Munilla Das A, Poquet Jornet JE. El farmacéutico especialista del área oncohematológica en el tratamiento

- de pacientes con quimioterapia oral. *Aten Farm.* 2010;12:203-4.
2. Pontón JL. Procedimientos de seguridad en el tratamiento con medicamentos citostáticos. Vol 1.3. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Módulo IV. Lab Ferrer. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
 3. Moody M, Jackowski J. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14:339-46.
 4. Oakley C, Crowe M, Johnson M. Introducing the United Kingdom oncology nursing Society (UKONS) position statement on oral chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2010;19:1-4.
 5. Findlay M, Von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol.* 2008;19:212-22.
 6. Banna GL, Collova E, Gebbia V, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Review.* 2010;36:595-605.
 7. Schickedanz A. Of value: a discussion of cost, communication and evidence to improve cancer care. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):73-9.
 8. Di Mario, Patain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clinical Oncology.* 1998;16:2557-67.
 9. Ramsey S, Schickedanz A. How should we define value in cancer care? *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):1-4.
 10. Smith TJ, Hillner BE. Concrete options and ideas for increasing value in oncology care: the view from one trench. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):65-72.
 11. Peese DW, Skyberg JT, Kuntz GA. Oral oncology treatment regimens and the role of medication therapy management on patient adherence and compliance [consultado 12/01/2011]. Disponible en: http://www.intellogyhealth.com/pdf/Oral_Onco_MTM.pdf
 12. Gralla RJ. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer: effect of topotecan on symptoms palliation and quality of life. *The Oncologist.* 2004;9 (suppl 6):14-24.
 13. Curtiss FR. Pharmacy benefits spending on oral chemotherapy drugs. *J Managed Care.* 2006;12:570-7.
 14. Peys F. Pharmacoeconomics: where is the link with pharmacokinetics and biopharmaceutics? *Pharm World Sci.* 1997;19:73-81.
 15. Barefoot J, Blecher CS, Emery R. Keeping pace with oral chemotherapy. *Oncology.* 2009;24:36-9.
 16. Sparreboom A, De Jonge MJA, Verweij J. The use of oral cytotoxic and cytostatic drugs in cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2002;38:18-22.
 17. James R, Blanco C, Farina C. Savings in staff time as a result of switching from de Gramont to oral capecitabina for patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2003;1 (suppl 5):S83 (abstract 271).
 18. Irshad S, Maisey N. Considerations when choosing oral chemotherapy: identifying and responding to patient need. *Eur J Cancer Care.* 2010;19:5-11.
 19. Bebawy M, Sze DM. Targeting P-glycoprotein for effective oral anti-cancer chemotherapeutics. *Current Cancer Drug Targets.* 2008;8:47-52.
 20. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe MR. Patient non compliance with self-administered chemotherapy. *Cancer.* 1990;65:17-22.
 21. So J. Improving the quality of oral chemotherapy services using home care. *Eur J Cancer.* 2010;19:35-9.
 22. Vidall C. Providing community oral chemotherapy services. *Eur J Cancer Care.* 2010;19:29-34.
 23. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:110-5.
 24. Hussein F, Douillard JY, Ychou M, Perrocheau G, Tilleul P, Maes P, et al. Capecitabine vs. Mayo Clinic and the Gramont 5FU/ LV regimens for stage III colon cancer: cost-effectiveness analysis in the French setting. *Ann Oncol.* 2006;17 (suppl 6):64 (abstract 133).
 25. Di Constanzo F, Sobrero A, Twelves C, Douillard J, Giuliani G, Patel K. Italian economic evaluation of capecitabine vs bolus 5FU/ LV as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer. *Ann Oncol.* 2006;17 (suppl 6):63 (abstract 130).
 26. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs. intravenous 5-FU/ LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *British J Cancer.* 2006;94:1122-9.
 27. Darba J, Pestovic G, Ramírez de Arellano A. Economic assessment of capecitabine/ cisplatin versus 5-FU/ cisplatin regimens in treatment of advanced gastric cancer in Spain. 33th congress of the European Society for Medical Oncology. Stockholm, Suecia. 12-16 de septiembre de 2008.
 28. De Benito A, Caballo B, Gómez J, Moyano N, Giménez E, Prior M, et al. Estudio comparativo de costes del tratamiento oral con Xeloda y Tarceva frente al tratamiento quimioterápico intravenoso desde la perspectiva de una aseguradora privada española. *Rev Esp Econ Salud.* 2010;9:28-36.
 29. Rugo HS. Pharmacoeconomic considerations associated with use of oral agents in metastatic breast cancer [consultado 15/01/2011]. Disponible en: <http://www.staging.medscape.org/viewarticle/710916>
 30. Jansman FG, Postma MJ, Van Hartskamp D, Willemse PH, Brouwers JR. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/ leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther.* 2004;26:579-89.
 31. Carlson JJ. Erlotinib in non-small-cell lung cancer: a review of the clinical and economic evidence. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;9:409-16.
 32. Newcomer LN. The responsibility to pay for cancer treatments: a health insurer's view of value. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):32-5.
 33. Tilson L, O'Leary A, Usher C, Usher C, Barry M. Pharmacoeconomic evaluation in Ireland. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:307-22.
 34. Danzon PM, Taylor E. Drug pricing and value in oncology. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):24-31.
 35. Ingramm RA. Counting the true cost and value of medicines. *The Oncologist.* 2003;8:2-4.
 36. Brock DW. Ethical and value issues in insurance coverage for cancer treatment. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):36-42.
 37. Ubel PA. Beyond cost and benefits: understanding how patients make health care decisions. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):5-10.
 38. Nadler E, Eckert B, Neumann PJ. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *The Oncologist.* 2006;11:90-5.
 39. Hugues DA, Tilson L, Drummond M. Estimating drug cost in economic evaluations in Ireland and the UK. *Pharmacoeconomics.* 2009;27:635-43.