



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La evaluación económica en salud: aplicaciones, fundamentos, metodología y errores frecuentes

Eleanor Saunders*

Health Economics and Policies Consultant

Recibido el 23 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponible en Internet el 14 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Costo-efectividad;
Minimización de costos;
Panitumumab;
Bevacizumab;
Cetuximab;
Metodología;
Tomadores de decisión

Resumen Las evaluaciones económicas sirven para comparar los efectos y costos de diferentes intervenciones en salud con el propósito de determinar la mejor alternativa de distribución de recursos de las instituciones de salud. Para tal objetivo, es de suma importancia que el análisis económico sea congruente con el contexto en el que se lleve a cabo y que siga la metodología establecida de la materia. Utilizando como ejemplo un análisis de costo-efectividad (ACE) recién publicado que compara panitumumab con bevacizumab y cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) en México, se demostrará cómo desarrollar una evaluación económica transparente, justa y de utilidad para los tomadores de decisión (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

*E-mail para correspondencia: saundersconsultingmx@gmail.com (E. Saunders)

doi:10.24875/j.gamo.17000030

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las evaluaciones económicas de nuevos tratamientos tienen como objetivo principal servir de herramienta para los tomadores de decisión y asesorarles en determinar la mejor alternativa de distribución de recursos. Para cumplir con esta meta y llegar a conclusiones válidas, se requiere seguir una metodología establecida, sobre todo en el contexto en el cual se está analizando. De no ser así, ¿qué utilidad podría tener una evaluación económica? Apoyándose en el artículo de Vargas, et al. titulado «Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT», publicado en el volumen 14, número 5, de la *Gaceta Mexicana de Oncología*¹, el presente artículo presenta los fundamentos para conducir y analizar una evaluación económica en salud, mencionando errores a evitar y brindando herramientas para la interpretación de los hallazgos y la evaluación de la validez de las conclusiones.

Los fundamentos de la evaluación económica de nuevos tratamientos pueden resumirse en seis sencillos puntos:

- Determinar una pregunta de investigación clara y precisa.
- La investigación debe tener objetivos en concordancia con los lineamientos establecidos en el contexto en el que se evalúan los medicamentos.
- El tipo de evaluación económica (costo-efectividad o minimización de costos) debe justificarse con la evidencia disponible a través de ensayos clínicos de calidad.
- Los ensayos clínicos utilizados para respaldar la efectividad de todos los tratamientos deben corresponder a la población de estudio.
- Los costos utilizados en el estudio deben corresponder a la perspectiva del estudio, a los costos usuales del paciente con una enfermedad dada y con el medicamento, incluyendo los costos de administración, hospitalización, seguimiento y tratamiento de efectos adversos.
- Las fuentes de datos de eficacia, costos y supuestos deben citarse claramente y ser accesibles a los evaluadores².

A continuación, se estudiarán cada uno de estos puntos en el contexto de las evaluaciones económicas realizadas por Vargas, et al. para determinar la validez metodológica y los resultados de los dos análisis presentados: un estudio de costo-efectividad que compara bevacizumab con panitumumab y un estudio de minimización de costos en donde se compara cetuximab con panitumumab.

DETERMINAR UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN CLARA Y PRECISA

La pregunta de investigación es primordial para centrar la investigación y definir el alcance. En el artículo objeto de estudio¹, la pregunta de investigación deja claro el contexto: «¿Tiene el uso de panitumumab + FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm con RAS no mutado (*wild type* [WT]) una razón de costo-efectividad promedio inferior frente a bevacizumab + FOLFOX, evaluados desde la perspectiva de las instituciones de salud del sector público en México?». Con esta pregunta, se saben los tratamientos bajo investigación (panitumumab y bevacizumab),

la población de interés (pacientes con CCRm con RAS WT) y el contexto específico (las instituciones públicas de salud en México).

Para la elaboración de cualquier estudio de evaluación económica y con el fin de que éste cumpla su cometido, es decir, orientar al tomador de decisión, deben aplicarse los criterios de aceptación del organismo evaluador que el mismo contexto dispone. En particular, para las instituciones del sector público en México, estos criterios son dictados por el Consejo de Salubridad General (CSG), órgano responsable de la evaluación e inclusión de nuevas tecnologías en el *Cuadro básico y catálogo de medicamentos*^{3,13}.

LA INVESTIGACIÓN DEBE TENER OBJETIVOS EN CONCORDANCIA CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN EL CONTEXTO EN EL QUE SE EVALÚAN LOS MEDICAMENTOS

Presentación de resultados

La *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud en México*² indica que la presentación del ACE es «indispensable», con resultados de eficacia expresados en «unidades naturales, como por ejemplo años de vida ganados» (p. 34) y resultados finales expresados como «costo incremental por unidad adicional de eficacia» (p. 20). Esta metodología además es consistente con otras instituciones de referencia en la evaluación económica en salud a nivel internacional^{4,5}. Sin embargo, Vargas, et al. presentan los resultados como una medida de «costo-efectividad promedio», la cual no es una medida de costo-efectividad empleada comúnmente y, dado el contexto, no permite al tomador de decisión conocer con claridad el costo incremental por unidad de eficacia.

El CSG establece el umbral de costo-efectividad en un producto interior bruto (PIB)¹ per cápita equivalente a \$120,214.18^{6,7}.

El PIB per cápita se calcula mediante la fórmula:

$$\frac{\text{PIB}_{\text{México}}}{\text{Población}_{\text{México}}}$$

Utilizando los propios datos de costos y efectividad de Vargas, et al.¹, el cálculo de la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de panitumumab en comparación con bevacizumab sería el siguiente:

$$\text{RCEI} = \frac{(\text{costo tratamiento A} - \text{costo tratamiento B})}{(\text{efectividad tratamiento A} - \text{efectividad tratamiento B})}$$

$$\text{RCEI} = \frac{(\$1,048,009.42 - \$872,201.70)}{(3.47 \text{ años} - 2.80 \text{ años})} = \$262,399.5$$

De acuerdo a este resultado, la RCEI de panitumumab está por encima del umbral de costo-efectividad establecido

para México. A pesar de ello, el resultado que los autores presentan omite esta información y parece sugerir lo opuesto, al indicar que panitumumab tiene una «razón de costo-efectividad promedio» menor que la de bevacizumab.

El uso de la RCEI implica la aceptación por parte del Gobierno de pagar un monto adicional establecido para medicamentos que demuestren tener una efectividad mayor. En cambio, el uso de la razón de costo-efectividad promedio implica que los tratamientos que tienen una mejor efectividad deben tener el mismo costo por año de vida ganado que los otros medicamentos con los que se comparan, lo cual tiene por lo menos tres errores metodológicos:

- Implica que los nuevos productos requieren tener el mismo costo por año de vida ganado que los productos genéricos.
- Para cada enfermedad es muy probable que se tenga un costo por año de vida diferente, ya que no existe consenso sobre la estandarización del costo promedio por año de vida ganado.
- Esta metodología se utiliza para comparar tratamientos con el «no hacer nada»⁸. Para su correcta utilización debería incluirse un análisis de panitumumab contra la alternativa de «no hacer nada».

La metodología del ACE debe tener coherencia con el contexto y los lineamientos en el cual se desarrolla el estudio. En este caso, la metodología empleada por Vargas, et al. para justificar la costo-efectividad de panitumumab frente a bevacizumab no corresponde a la metodología estándar, lo que puede llevar a tomar decisiones erróneas en la optimización de recursos.

Datos de resección

Es importante que las fuentes de los datos utilizados en el modelo económico sean congruentes con el contexto en el cual se desarrolla. Vargas, et al. se apoyan en los datos del ensayo clínico PEAK para modelar las eficacias de los tratamientos comparados. Sin embargo, para modelar la resección, los investigadores han elegido apoyarse en datos de un panel de expertos para determinar la tasa de resección y la de éxito de la intervención. La guía del CSG dice claramente: «En ningún caso la opinión de expertos podrá reemplazar la evidencia científica probada»² [2, p. 21]. Los datos de intento de resección y tasa de éxito del análisis de Vargas, del 11 y el 80%, respectivamente, con panitumumab y del 22.2 y el 71%, respectivamente, con bevacizumab, no sólo difieren considerablemente de los datos del estudio PEAK (13.6 y 66.7% vs. 11 y 77.8%, respectivamente)⁹, sino que también favorecen a panitumumab al agregar costos de cirugía no exitosa a pacientes tratados con bevacizumab.

Es importante resaltar que, en realidad, estos datos citados por Vargas, et al. no provienen directamente del reporte del análisis PEAK⁹, sino de una evaluación económica publicada en 2014 realizada por los patrocinadores del estudio PEAK que tuvieron acceso a los datos a nivel del paciente¹⁰.

Se explica que se utilizaron dos escenarios adicionales para determinar con más certidumbre la validez de los resultados presentados con el caso base: «El primero, asumiendo los mismos porcentajes reportados en el estudio PEAK (13.6% de intento de resección y 66.7% de tasa de éxito con panitumumab y 11% de resección y tasa de éxito del 77.8%

con bevacizumab) y el segundo, asumiendo que no se efectúa la resección del sitio de metástasis (0% de intentos)»¹ [1, p. 253]. Sin embargo, estos resultados no se presentan en el artículo, lo cual arroja más dudas sobre la transparencia y validez del estudio. En este ejemplo, se utilizan datos no publicados que justifican agregar más cirugías con menos efectividad a pacientes con bevacizumab, lo que incrementa el costo del tratamiento de estos pacientes, favoreciendo a panitumumab. Aquí la recomendación sería utilizar datos publicados y justificar cualquier cambio de valor de variable para que los resultados puedan ser replicables.

EL TIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA (COSTO-EFECTIVIDAD O MINIMIZACIÓN DE COSTOS) DEBE JUSTIFICARSE CON LA EVIDENCIA DISPONIBLE A TRAVÉS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS QUE CUMPLAN AL MENOS LOS REQUISITOS MÍNIMOS DE CALIDAD (ESCALA JADAD O CONSORT)

Los investigadores deben escoger un tipo de evaluación económica de acuerdo a la información clínica disponible de los diferentes comparadores incluidos en la evaluación. En el contexto de México, los investigadores eligen por lo general entre un ACE, cuando los tratamientos a comparar tienen una eficacia diferente, o el análisis de minimización de costos, únicamente en los casos donde se comprueba que no existe diferencia en la efectividad de los medicamentos a comparar².

El ACE se basa en los datos de sobrevida global del ensayo clínico PEAK, que compara panitumumab y bevacizumab (41.3 vs. 28.9 meses, respectivamente). El ensayo clínico se completa con un análisis estadístico de los resultados para determinar los intervalos de confianza al 95% y, por este medio, la certidumbre de los resultados del ensayo. En el caso del estudio PEAK, los datos no son estadísticamente significativos (0.39-1.02; $p = 0.058$)⁴. Además, el intervalo de confianza es tan amplio que no permite obtener conclusiones sobre el efecto de la intervención.

LOS ENSAYOS CLÍNICOS UTILIZADOS PARA RESPALDAR LA EFECTIVIDAD DE TODOS LOS TRATAMIENTOS DEBEN CORRESPONDER A LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los ensayos clínicos tienen como objetivo determinar la eficacia de un tratamiento en una población determinada. Por esta razón, es muy importante que la población en la cual se lleva a cabo la evaluación económica corresponda a esta misma población. En el artículo de estudio¹ se lleva a cabo en pacientes con CCRm KRAS-WT en primera línea de tratamiento. El análisis de minimización de costos entre panitumumab y cetuximab parte de un supuesto en el que ambos medicamentos tienen la misma eficacia en la población estudiada, y, por ende, se comparan únicamente los costos sin considerar sus efectividades. Los autores citan como evidencia clínica un estudio en población RAS-WT en tercera línea de tratamiento (estudio ASPECCT¹¹), el cual no es válido

para demostrar la equivalencia de cetuximab y panitumumab en primera línea, por lo que una comparación basada meramente en costos no está justificada y, por lo tanto, no podemos obtener conclusiones válidas en este análisis. Para presentar conclusiones válidas sobre la costo-efectividad de dichos productos, se requiere un análisis de los beneficios clínicos de los medicamentos, y no sólo de sus costos, así como incluir análisis de sensibilidad para valorar el impacto de la incertidumbre en los resultados.

LOS COSTOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DEBEN CORRESPONDER A LA PERSPECTIVA DEL ESTUDIO, A LOS COSTOS USUALES DEL PACIENTE CON UNA ENFERMEDAD DADA Y CON EL MEDICAMENTO, INCLUYENDO LOS COSTOS DE ADMINISTRACIÓN, HOSPITALIZACIÓN, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE EFECTOS ADVERSOS

Para ser realmente una herramienta de apoyo a la decisión, la evaluación económica y el algoritmo de tratamiento del paciente promedio deben apegarse lo más posible a la realidad en la que se desarrolla el modelo. Además de los puntos metodológicos mencionados anteriormente, existe una inconsistencia entre los dos análisis económicos presentados en el artículo de Vargas, et al.¹ que resulta favorecer al costeo de panitumumab. En el estudio de costo-efectividad de panitumumab frente a bevacizumab se utilizó un peso promedio del paciente de 67 kg, justificado por un artículo¹² donde se evaluaron pacientes con cáncer del Hospital General de México. Contrario a este dato, Vargas, et al. cambian el peso del paciente a 65 kg en la comparación con cetuximab. La dosis de panitumumab se indica en mg/kg, al igual que la de bevacizumab, pero la de cetuximab se indica en mg/m². El cambio sutil del peso del paciente permite usar un vial menos de panitumumab, lo cual disminuye su costo de tratamiento, generando un sesgo en los resultados presentados.

LAS FUENTES DE DATOS DE EFICACIA, COSTOS Y SUPUESTOS DEBEN CITARSE CLARAMENTE Y SER ACCESIBLES A LOS EVALUADORES

La validez de una evaluación económica se fundamenta en la calidad y certeza de la información utilizada. Por ello, al desarrollar un estudio es importante asegurarse de que los datos sean coherentes con el contexto al cual se aplica y que las fuentes de datos clave del análisis (eficacia y costos) sean accesibles para validar el modelo. Como notan los autores del artículo¹, «la realización de un análisis farmacoeconómico que resulte relevante al contexto nacional es determinada por la calidad de la información que la alimenta y la coherencia de los supuestos empleados en el modelo de evaluación con la práctica clínica en México» (p. 253). A pesar de esta certera afirmación, los mismos autores incluyen supuestos no respaldados o no mencionan resultados críticos a la interpretación de resultados.

Al investigar con detalle el artículo de Vargas, et al.¹ y las fuentes citadas para justificar los supuestos de costos y eficacia de los tratamientos incluidos, se encuentra una evaluación económica del estudio clínico PEAK de panitumumab frente a bevacizumab⁹, cuyos resultados se utilizaron como base de la evaluación económica¹⁰. La adaptación de los modelos económicos para diferentes contextos es una práctica común. Sin embargo, no citar el documento original se considera una falta grave en el entorno científico.

En conjunto, existe una falta de transparencia en los supuestos de costos: ¿cómo se realizó el costeo de resección de metástasis? ¿Por qué el rango del análisis de sensibilidad de esta variable va del -20% al +50%? ¿Por qué el rango superior del número de ciclos es de 21.65, y de dónde proviene esta cifra? ¿Por qué no se reporta el costo total del tratamiento de los comparadores en el ACE, incluyendo la administración y el seguimiento? Todos estos datos deben presentarse con más claridad para que el lector pueda generar sus propias conclusiones.

Pese a tener una evaluación económica previa publicada, no se aclaran estas dudas. Al contrario, algunas de las variables explicadas y más conservadoras en el modelo de Graham, et al. no corresponden a las utilizadas por Vargas, et al., que no explican la fuente de datos. Por ejemplo, el número promedio de ciclos de tratamiento corresponde al tiempo promedio que el paciente está en sobrevida libre de progresión. Utilizando la modelación paramétrica, Graham, et al. explican que se utilizó la distribución Weibull para definir el promedio de tiempo del paciente en estado libre de progresión (19.42 ciclos con panitumumab y 14.10 con bevacizumab)¹⁰. Vargas, et al. utilizan el mismo número de ciclos para bevacizumab (14.10), pero reducen los ciclos de tratamiento con panitumumab a 18.20¹. Y no se explica la proveniencia de estos datos en ninguno de los dos casos.

CONCLUSIÓN

La evaluación económica es una herramienta de gran utilidad para comparar diferentes tecnologías en salud y apoyar a los tomadores en la utilización de tratamientos más costo-efectivos. Por ello, es importante seguir las metodologías publicadas que se han ido definiendo con el crecimiento de esta disciplina. Además de explicar con claridad la población de estudio, las tecnologías a comparar y las fuentes de datos, es importante que los datos se utilicen con transparencia para evitar sesgos en los resultados.

Las evaluaciones económicas de panitumumab frente a bevacizumab y cetuximab presentadas en el artículo en cuestión¹ implican varios errores metodológicos que no permiten determinar la opción de distribución de recursos más adecuada para los tomadores de decisión. Así mismo, el ACE contra bevacizumab se caracteriza por una falta de transparencia en la obtención de datos, en lugar de basarse en la evidencia científica disponible.

Respecto al análisis contra cetuximab, se hace énfasis en la diferencia de poblaciones del artículo en estudio (primera línea RAS-WT) y del análisis clínico en que se justifica el estudio (tercera línea KRAS-WT). Por lo tanto, el ejercicio de minimización de costos, además de presentar dudas metodológicas serias, no permite apoyar la toma de decisión de distribución de recursos para pacientes con CCRm en primera línea.

Para diseñar un análisis serio que apoye la toma de decisión en la distribución de recursos, se recomienda un nuevo modelo que se apegue a la metodología del CSG, ya que es el contexto en el que se está citando el estudio, y que se incremente la transparencia de las fuentes de información. Así mismo, se recomienda replantear la metodología para presentar resultados conservadores respecto al tratamiento de interés y promover la validez y objetividad del estudio.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Eleanor Saunders declara haber recibido financiamiento por parte de Merck S.A. de C.V. para la elaboración de este artículo.

REFERENCES

- Vargas Valencia JJ, Alva Esqueda ME. Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT. *Gaceta Mex Oncol.* 2015; 14:251-8.
- Consejo de Salubridad General. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. Consejo de Salubridad General, México, 2015. Available at: www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2015/GCEEE_2015.pdf.
- Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos Edición 2015. Consejo de Salubridad General, México, 2015.
- Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, et al. Cost-Effectiveness Analysis alongside clinical trials II - An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health* 2015;18:161-72.
- NICE. Assessing Cost Effectiveness. 2012. Available at: <https://www.nice.org.uk/article/pmg6/chapter/7-assessing-cost-effectiveness#modelling-approaches>. (Accessed 14 June 2016).
- INEGI 2015. Available at: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx?tema=P>. (Accessed 8 May 2016).
- INEGI. Producto Interno Bruto, 2016. Available at: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/cn/piibt/default.aspx>. (Accessed 14 June 2016).
- Glick. Cost-Effectiveness Analysis 2012. Available at: <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/1b.introcea.fda12.pdf>. (Accessed: 14 June 2016).
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A randomized multicenter phase II Study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable wild-type KRAS Exon 2 metastatic colorectal. *J Clin Oncol.* 2014;32:2240-56.
- Graham C, Hechmati G, Hjelmgren J, et al. Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50:2791-801.
- Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-79.
- Fuchs Tarlovsky V, Gutiérrez Salmeán G. Situación nutricional en pacientes oncológicos internados en un hospital público. *Rev Cubana Med* 2008;47.
- Consejo de Salubridad General, 2012. Misión. Available at: <http://www.csg.gob.mx/contenidos/mision.html>. (Accessed 27 May 2016).