



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea de tratamiento en cáncer avanzado de mama de mujeres postmenopáusicas receptor hormonal positivo en Colombia

Erika León Guzmán

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá, Colombia
2012**

**Análisis de costo-efectividad de hormonoterapia en
primera línea de tratamiento en cáncer avanzado de
mama de mujeres postmenopáusicas receptor hormonal
positivo en Colombia**

**Erika León Guzmán
Código: 598838**

**Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Epidemiología Clínica**

**Director:
Dr Javier Eslava Schamalbach MD,MSc,PhD**

**Asesor externo:
Dr Oscar Andrés Gamboa MD,MSc(c)**

**Línea de Investigación:
Economía de la salud
Grupo de Investigación:
Grupo Equidad en Salud**

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá, Colombia
2012**

Agradecimientos

El autor agradece la colaboración del Instituto Nacional de Cancerología por permitir el desarrollo en equipo de este trabajo, especialmente con el grupo de evaluaciones económicas dentro del marco del desarrollo de la Guía de Práctica Clínica de cáncer de mama para Colombia.

Resumen

Objetivo: Comparar los costos y la efectividad de las estrategias de hormonoterapia usadas en primera línea de tratamiento para el cáncer avanzado de mama en pacientes postmenopáusicas y receptor hormonal positivo en Colombia.

Materiales y métodos: Se realiza evaluación económica de costo-efectividad, mediante simulación con modelo de Markov se comparan las estrategias hasta la expectativa de vida de las pacientes desde la perspectiva de la sociedad. La efectividad se mide en número de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVADs) evitados. Se utiliza el umbral establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) basado en Producto Interno Bruto (PIB) *per cápita*.

Resultados: El letrozol y anastrozol fueron más costosos y efectivos que el tamoxifeno

Conclusiones: Los inhibidores de la aromatasa se muestran como la mejor estrategia para tratamiento en primera línea en cáncer avanzado de mama.

Palabras clave: neoplasias de la mama, costos de la atención en salud, cadenas de Markov, inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno, Colombia.

Abstract

Cost-effectiveness of aromatase inhibitors as first line therapy for Colombian woman with advanced breast cancer

Objective : To compare the cost and effectiveness of hormone therapy strategies as first-line treatment for postmenopausal Colombian women with advanced breast cancer and estrogen receptor positive.

Methods: A cost effectiveness analysis was designed using a Markov model to simulate the treatment of patients with advanced breast cancer from first-line therapy until death. It was used social perspective. Disability Adjusted Life Years (DALYs) was used and the established threshold based in Gross Domestic Product (GDP) *per capita* accordance with the World Health Organization (WHO).

Results: Letrozole and anastrozole were more effective than tamoxifen (progression free survival).

Conclusions: Aromatase inhibitors were cost-effective alternatives to tamoxifen for first-line therapy of postmenopausal women with advanced breast cancer.

Keywords: breast cancer, cost effectiveness, Markov chains, aromatase inhibitors, tamoxifen, Colombia.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	V
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	X
Lista de Símbolos y abreviaturas	XI
Introducción	1
1. Objetivos	5
1.1 Objetivo General	5
1.2 Objetivos específicos	5
2. Marco Teórico	7
2.1 Cáncer de mama.	7
2.1.1 Epidemiología	7
2.1.2 Factores de Riesgo	12
2.1.3 Clasificación	13
2.1.3.1 Sistema TNM	14
2.2 Hormonoterapia	18
2.2.1 Primera línea de tratamiento.	19
2.2.2 Toxicidad	19
2.3 Evaluación económica	19
2.3.1 Clasificación de las Evaluaciones Económicas.	20
3. Metodología.	23
3.1 Revisión Sistemática Efectividad Hormonoterapia en primera línea.	23
3.1.1 PICOT	23
3.1.2. Fuente de los datos.	23
3.1.3 Selección de los estudios.	24
3.1.4 Extracción de los datos y evaluación de la calidad	24
3.1.5 Síntesis de los datos y meta análisis	25

3.2 Revisión Sistemática estudios Costo-efectividad.	25
3.2.1 PECOT+R	25
3.2.2 Fuente de los datos.	25
3.2.3 Criterios de inclusión y exclusión	26
3.2.4. Extracción de los datos y evaluación de la calidad	26
3.3 Modelo de Costo efectividad Hormonoterapia en primera línea de tratamiento cáncer de mama avanzado.	26
3.3.1 Población	26
3.3.2 Perspectiva	27
3.3.3 Horizonte temporal	27
3.3.4 Medida del efecto	27
3.3.5 Identificación de costos	27
3.3.6 Tasa de descuento	31
3.3.7 Modelo matemático	31
3.3.8 Umbral	32
3.3.9 Fuentes de información	33
3.3.10 Análisis de Sensibilidad.	37
4. Resultados	38
4.1 Revisión Sistemática Eficacia clínica de Hormonoterapia en primera línea.	38
4.1.1 Selección de estudios	38
4.1.2 Calificación de la calidad de los estudios y consideraciones metodológicas.	43
4.1.2 Conclusiones.	45
4.2 Revisión Sistemática estudios Costo-efectividad	45
4.2.1 Selección de estudios	45
4.2.2 Conclusiones	48
4.3 Modelo de Costo efectividad.	48
4.3.1. Análisis de Sensibilidad	50
5. Discusión	52
6. Conclusiones y recomendaciones	55
6.1 Conclusiones	55
6.2 Recomendaciones	56
7. Bibliografía	59

Lista de figuras

	Pág.
Figura 2.1. Tasas Ajustadas por Edad para Incidencia y Mortalidad: Mujeres (Colombia,2008)	8
Figura 2.2 Cambio medio anual de la tasa de incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad con la población mundial estándar durante el período 1962-1996.	9
Figura 2.3 Tasa de incidencia cáncer de mama para Cali (Valle) períodos 2003-2007 y 1962-1966.	10
Figura 2.4. Tendencia mortalidad por cáncer de mama en Cali (Valle) períodos 2004-2008 y 1984-1988.	10
Figura 3.1. Modelo Markov de hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.	32
Figura 3.2. Umbral de Costo efectividad para Colombia.	33
Figura 3.3 Supervivencia libre de progresión Tamoxifeno.	35
Figura 4.1.Diagrama flujo del proceso de búsqueda de artículos	39
Figura 4.2. Supervivencia Global. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento.	44
Figura 4.3 Supervivencia libre progresión. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento	44
Figura 4.4 Beneficio Clínico. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento	44

Figura 4.5 .Respuesta Objetiva. Inhibidores de la aromatasas de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento	45
Figura 4.6 Flujograma de los estudios de la revisión de costoefectividad	46
Figura 4.7 Resultados de Análisis Costo- efectividad IA Vs Tamoxifeno,(con descuento)	49
Figura 4.8. Análisis de sensibilidad de una vía	50
Figura 4.9 .Curva de aceptabilidad estrategias hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.	51

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2.1 . Casos nuevos de cáncer de mama según estadio clínico y régimen de afiliación al ingreso INC, Colombia, 2010	11
Tabla 2.2. Clasificación cáncer de mama según TNM	17
Tabla 2.3 .Distintos métodos de Evaluación Económica.	21
Tabla 3.1. Metodología PICOT. Efectividad Hormonoterapia	23
Tabla 3.2. Estrategias búsqueda	24
Tabla 3.3 Metodología PECOT+R. Costo efectividad Hormonoterapia.	25
Tabla 3.4. Estrategias de búsqueda	26
Tabla 3.5 Número de especialistas entrevistados por ciudad	28
Tabla 3.6 Levantamiento costos caso base	30
Tabla 3.7 Valores observados y esperados para progresión con tamoxifeno , en pacientes receptor hormonal positivo con cáncer de mama avanzado	35
Tabla 3.8 Probabilidad muerte por otras causas población mujeres. Colombia. 2009	36
Tabla 3.9 Probabilidades utilizadas en el modelo.	37
Tabla 3.10 Costos contemplados en el modelo hormonoterapia en cáncer de mama avanzado	37
Tabla 4.1 Resumen de los ensayos clínicos incluidos.	40
Tabla 4.2 Características estudio clínico incluido (Paridaens, 2008)	42
Tabla 4.3 . Características estudio clínico incluido (Robertson, 2009)	43

XII **Análisis de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado de mujeres postmenopáusicas receptor hormonal positivo en Colombia.**

Tabla 4.4 Resumen de calidad metodológica, calificación de los revisores para los enunciados de calidad para cada estudio incluido.	43
Tabla 4.5 . Estudios de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea tratamiento cáncer de mama avanzado	47
Tabla 5.1. Resultados de Análisis Costo- efectividad IA Vs Tamoxifeno.	49

Lista de Símbolos y abreviaturas

ACE: Análisis de Costo Efectividad

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AJCC: Comité Conjunto Americano de Cáncer(American Joint Committee on Cancer)

AM: Acetato de Megestrol

AVG: Años de Vida Ganados

BRCA1 y BRCA2:Gen cáncer de seno 1 y 2 (Breast Cancer)

CUPS: Clasificación Unica de Procedimientos en Salud

DANE: Departamento Nacional de Estadísticas

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

DALYs: Años de Vida Ajustados a Discapacidad.

GRADE: Grupo de clasificación, medición, desarrollo y evaluación de recomendaciones.(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)

HR: Razón de Riesgos (Hazard Ratio)

HTA: Evaluación de Tecnología Sanitaria (Health Technology Assesment)

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IA: Inhibidor Aromatasa

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice Masa Corporal

INC:Instituto nacional de Cancerología.

INAHTA: Red Internacional de Agencias para Evaluación de Tecnología Sanitaria

IM:Intramuscular

ISS: Instituto Seguros Sociales

MBE: Medicina Basada en Evidencia.

NICE: Instituto Nacional de Excelencia Clínica

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Razón de Odds (Odds Ratio)

PIB: Producto Interno Bruto

RCEI: Razón Costo-efectividad Incremental

RE: Receptor Estrógeno

RECIST : Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

RP: Receptor progesterona

RR: Riesgo Relativo

SISMED: Sistema de Información de precios de Medicamentos

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SOAT: Seguro Obligatorio Accidentes de Tránsito

SERM: Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno

TNM: Clasificación de tumores malignos. (Tumor, Nódulo linfático, Metástasis)

TRO: Tasa Respuesta Objetiva

UIIC: Unión Internacional contra el Cáncer.

VO: Vía Oral

Introducción

En las últimas décadas la investigación y las tecnologías en salud han progresado de una manera importante expandiendo el rango de opciones diagnósticas y terapéuticas, lo cual ha llevado a un relevante cambio en el comportamiento demográfico de la sociedad con una importante influencia en las políticas económicas que enmarcan los sistemas de salud.

Como producto de estos cambios surgen importantes escuelas de pensamiento como la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) que propone un cambio en el ejercicio de la práctica clínica(1). Posteriormente nace el término “Evidence Based Health Care” (EBHC) que algunos traducen como “Atención en Salud basados en Evidencia” e incluye especialidades médicas y no médicas, sin embargo este último término es menos conocido y sigue dominando el término MBE. Uno de sus principales representantes a nivel mundial es el NICE (National Institute of Clinical Evidence), que ha tenido gran impacto en el Sistema de Salud de Inglaterra(2).

El cambio ocurrido en gran parte ha sido influenciado por el desarrollo de la computación que ha permitido la creación de bases de datos electrónicas y su más libre y fácil acceso por la Internet. En este contexto la MBE es una herramienta útil para mantener la información de investigación científica en la práctica clínica. La MBE se desarrolla a nivel de tres niveles, primero se encuentran quienes generan evidencia, es decir quienes realizan investigación clínica, en segundo lugar están quienes la practican, en este caso realizan el proceso completo y finalmente los que la usan para tomar decisiones en salud(3).

Entre los diseños que han demostrado ser importantes herramientas para la toma de decisiones en cuanto a la aplicación sanitaria se encuentran las evaluaciones económicas, las cuáles pueden usar información clínica de tipo tanto primario como secundario, se utilizan para evaluar la relación entre los efectos clínicos y los costos asociados al tratamiento, eventos adversos, cuidado paliativo y vida ganada o perdida.

Pagadores, proveedores y profesionales de la salud pueden utilizar evaluaciones económicas para informar sobre listas de medicamentos, reembolso por dispositivos o procedimientos y decisiones sobre el cuidado del paciente(4).

La Red Internacional de Agencias para Evaluación de Tecnología Sanitaria(INAHTA) define tecnología para el cuidado de la salud como: “ prevención y rehabilitación, vacunas, medicamentos, dispositivos, procedimientos médicos y quirúrgicos y los sistemas dentro de los cuales la salud es protegida y mantenida(2).

La teoría económica aborda los problemas desde una base en un mundo de escasez, esto impulsa la optimización de los procesos de producción y distribución de recursos. Durante las últimas décadas el discurso económico aplicado al campo de la salud ha cobrado gran fuerza y atención debido a que la existencia de esos recursos para la salud, generalmente son limitados en los diferentes países. Es relevante ya que esta área hace parte integral del modelo de desarrollo propio para cada nación. El término farmacoeconomía se origina en los países industrializados a finales de los años ochenta y principios de los noventa adoptando y aplicando los principios y metodologías de la economía de la salud al campo de la política farmacéutica, es decir en la oferta y demanda de medicamentos(5). Habitualmente, se utiliza como sinónimo de Evaluación Económica de Medicamentos.

La farmacoeconomía puede ser definida como el balance del costo con las consecuencias (outcomes) de las terapias farmacéuticas. Como un tipo de evaluación de resultados, esta área del saber va más allá de la dirección o adquisición de los costos farmacéuticos incluyendo el impacto de la utilización de los recursos destinados para la salud(6). Es así como los estudios farmacoeconómicos permiten obtener la relación costo efectividad de las terapéuticas farmacológicas existentes en el mercado para el tratamiento de las diferentes enfermedades, lo cual va a ser relevante en el momento de tener que decidir que medicamentos deberían ser empleados en forma rutinaria en la práctica clínica. De esta manera brindan información complementaria de la eficacia, seguridad y calidad que proporcionan los programas de investigación clínica.

Es importante tener en cuenta que los medicamentos eficientes no tienen por qué ser los menos costosos ni los más eficaces, aquí es donde converge la necesidad de considerar conjuntamente los costos generados con los beneficios terapéuticos para poder determinar entre las alternativas disponibles la más eficiente.

En Colombia la necesidad de realizar evaluaciones de tipo farmacoeconómica es cada vez mayor porque existe una permanente tensión de racionar medicamentos que están incluidos en un plan de beneficios y la creciente demanda de moléculas lo cual está influenciado por características demográficas y epidemiológicas, entrenamiento médico, presión por parte de los pacientes debido a la gran disponibilidad de información en la red y mercadeo por parte de la industria farmacéutica. En una situación particular de enfermedad como el cáncer de mama, que por su alto costo e impacto en la sociedad es relevante su análisis, se hace necesario establecer pautas de manejo basados en estudios de costoefectividad como lo recomienda la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (7). Durante los últimos treinta años, han surgido diferentes terapias para el manejo hormonal del cáncer de mama avanzado, que involucra el tamoxifeno como los inhibidores de la aromatasa los cuales, actualmente se encuentra en uso los de tercera generación, tecnologías que han sido ampliamente evaluados en términos de eficacia y seguridad pero para el contexto colombiano se hace necesario un análisis de costos.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Comparar los costos y la efectividad de las estrategias de hormonoterapia en primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado en pacientes postmenopáusicas y receptor hormonal positivo en población colombiana desde la perspectiva de la sociedad

1.2 Objetivos específicos

- Describir la efectividad de cada tratamiento en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y eventos adversos.
- Identificar el costo directo de la atención médica en mujeres con cáncer de mama avanzado.
- Valorar los componentes del gasto desde la perspectiva de la sociedad.
- Estimar los AVADs promedio para cada una de las intervenciones usadas en hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.
- Describir los resultados del análisis de sensibilidad de acuerdo con la incertidumbre de los parámetros del modelo

2. Marco Teórico

2.1 Cáncer de mama.

El cáncer en general se caracteriza por alteraciones no reparadas de ADN y epigenéticas que dan lugar a un crecimiento no controlado de células en un órgano o tejido, con invasión local y posible extensión o diseminación a distancia. Particularmente el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con apariencias morfológicas, características moleculares, comportamiento y respuesta a terapia variadas(8).La mama esta compuesta por lóbulos y conductos, cada mama tiene 15-20 lóbulos que se dividen en lobulillos y a su vez en docenas de bulbos que pueden producir leche. Los lóbulos, lobulillos y bulbos están conectados por tubos delgados denominados conductos. Dividiendo la mama en cuatro partes, la mayor cantidad de conductos se encuentra en el cuadrante superior externo de la mama. por esta razón casi el 50% de los tumores malignos se localizan en este cuadrante(9).

Este tipo de cáncer, afecta fundamentalmente a las mujeres, y a pesar de ser una enfermedad conocida, sigue siendo actualmente, uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial debido a las cifras que registra en cuanto a incidencia y mortalidad, que aunque difieren moderadamente entre las diversas localizaciones geográficas, coinciden en el alto impacto que constituyen para la sociedad en general.

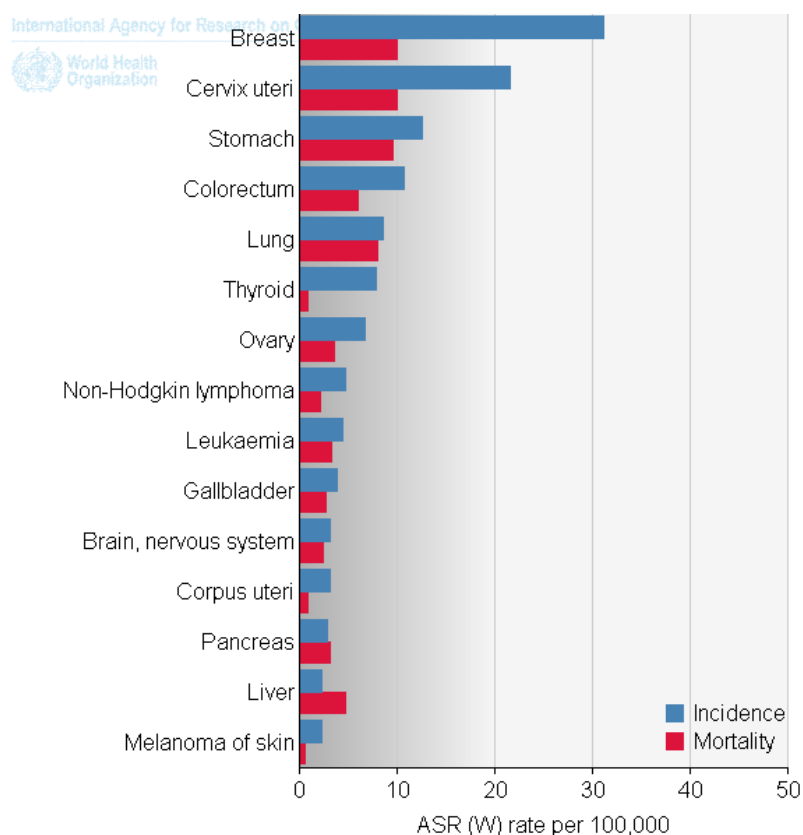
2.1.1 Epidemiología

De acuerdo con la Organización Mundial de la salud a través de la IARC con datos publicados por GLOBOCAN2008, refiere que el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial con un estimado de 1.38 millones de nuevos cánceres diagnosticados en 2008 (23% de todos los cánceres) y ocupa el segundo puesto en la población general (10,9% de todos los cánceres). Este tipo de cáncer es el más común tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo.Las tasas de incidencia varían entre 19,3 por 100.000 mujeres enÁfrica oriental a 89,7 por 100.000 en Europa occidental. Son altas (mayores de 80 por 100.000) en las regiones desarrolladas del mundo (excepto Japón) y bajas (menos de 40 por 100.000) en la mayoría de las regiones en desarrollo. Latinoamérica y el caribetienen una incidencia de 39,7 por 100.000 y una tasa demortalidad de 12,4 por 100.000. Los datos de supervivencia más favorables se encuentran en los países desarrollados (alta incidencia)esto explicado por mejor y mayor acceso a tecnologías. A nivel mundial las tasas de mortalidad varían entre 6-19 por 100.000, ocupando el puesto quinto de muerte entre todos los tipos de cáncer (458.000 muertes), aunque sigue liderando la causa de muerte por cáncer más

frecuente en mujeres tanto en los países desarrollados(189.000 muertes) como en vías de desarrollo(269.000 muertes)

En Colombia, teniendo en cuenta la población general (ambos sexos) ocupó el primer lugar de incidencia entre todos los tipos de cáncer con 6.655 casos nuevos estimados al año (11,4%) y el sexto en mortalidad con 2120 muertes (6,2%). Teniendo en cuenta solamente la población femenina mantiene el primer lugar de incidencia entre todos los tipos de cáncer con un 21,5% y ocupa el segundo puesto en mortalidad con 12,2% de las muertes después del cáncer de cuello uterino que registra 2.154 muertes(12,4%). Se reporta para la incidencia una Tasa Estimada por Edad (TAE) de 31,2 por 100.000y para mortalidad una TAE de 10 por 100.000 como se muestra en la figura 2.1(10).

Figura 2.1. Tasas Ajustadas por Edad para Incidencia y Mortalidad: Mujeres(Colombia,2008)

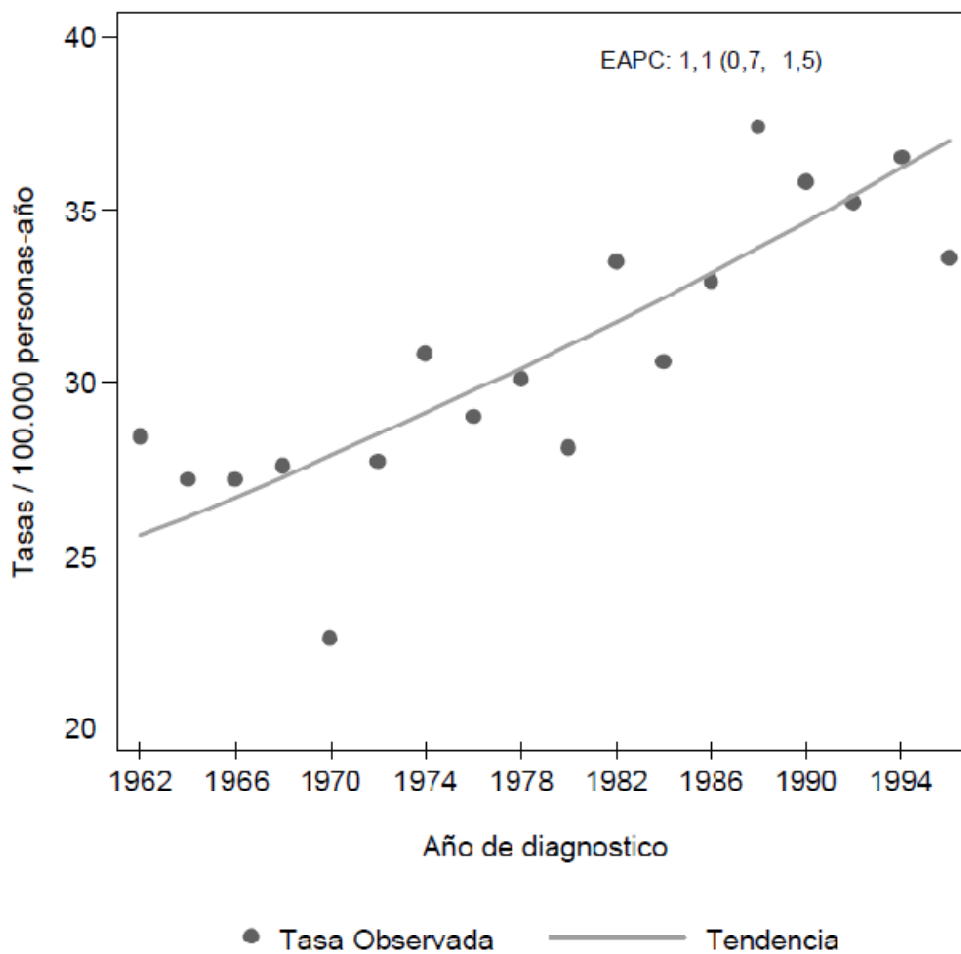


FUENTE: Ferlay et al. IARC.GLOBOCAN 2008.(10)

Estos datos mundiales son estimaciones que se alimentan con información enviada por el registro poblacional del cáncer de Cali, información manejada por la Universidad del Valle, quienes reportan valiosa información desde la década de los sesenta(11).

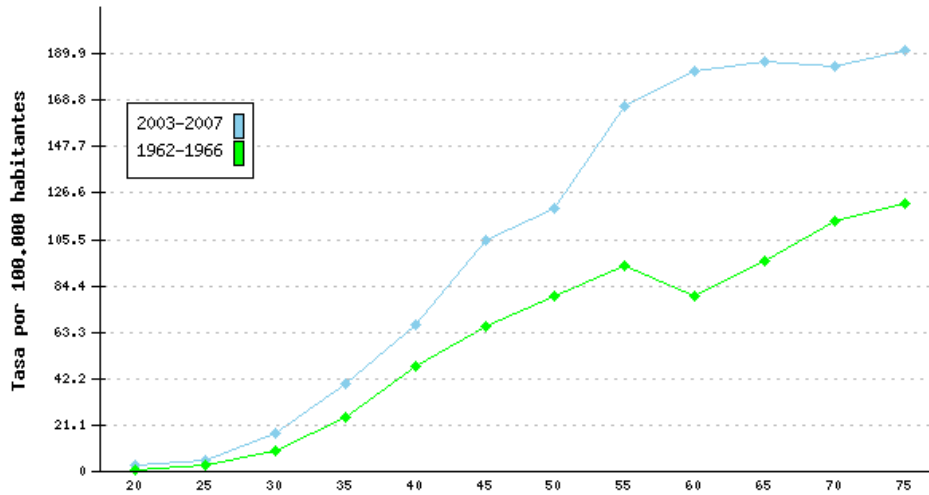
El comportamiento para el período 1962 -1996 muestra una tendencia de aumento en la tasa de incidencia como se muestra en la figura 2.2. También se muestra el comportamiento por edad para el cáncer de mama en mujeres para el período 2003-2007 comparado con 1962-1967 en la figura 2.3.

Figura 2.2 Cambio medio anual de la tasa de incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad con la población mundial estándar durante el período 1962-1996.



Fuente: Registro Poblacional de Cáncer de Cali
 Departamento de Patología, Facultad de Salud
 Universidad del Valle
 Santiago de Cali, Valle, Colombia

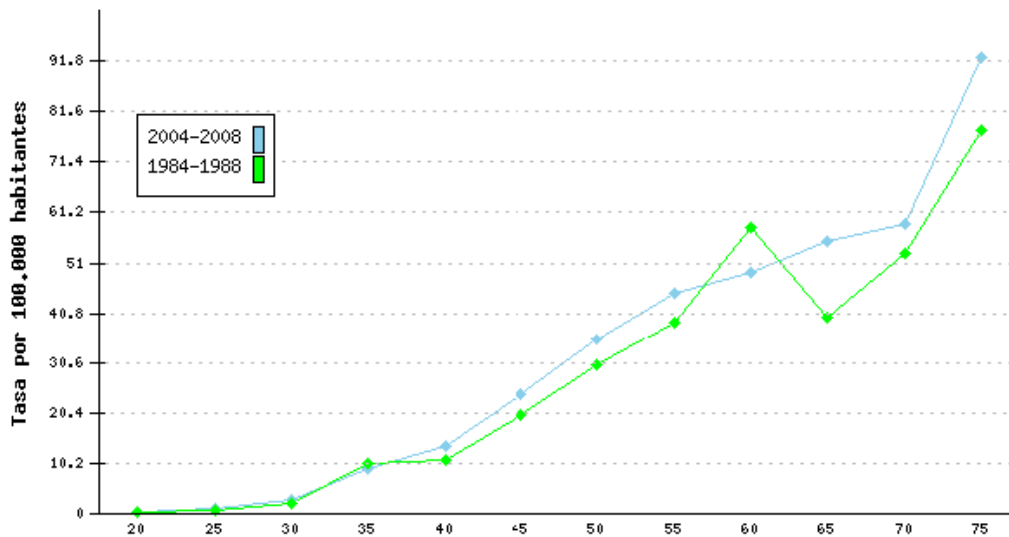
Figura 2.3 Tasa de incidencia cáncer de mama para Cali (Valle) períodos 2003-2007 y 1962-1966.



FUENTE: Registro Poblacional del cáncer de Cali. Departamento de Patología. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Santiago de Cali, Valle, Colombia. (11)

El comportamiento de la mortalidad por edad también muestra un aumento en la para la población de Cali en los grupos comparados como se muestra en la figura 2.4.

Figura 2.4. Tendencia mortalidad por cáncer de mama en Cali (Valle) períodos 2004-2008 y 1984-1988.



FUENTE: Registro Poblacional del cáncer de Cali. Departamento de Patología. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Santiago de Cali, Valle, Colombia. (11)

Para el caso colombiano se han reportado variaciones con respecto al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, en un estudio realizado por Piñeros et al con 1106 pacientes atendidas para manejo del cáncer en diferentes instituciones de Bogotá, reportan que los estadios en el momento del diagnóstico con mayor proporción corresponden a estadios de cáncer de mama avanzados con un 63,8% el grupo de IIB-IIIC y un 5,1 % estadio IV(12), lo cual concuerda con datos reportados en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología en 2010 (ver tabla 2.1), siendo los estadios avanzados más frecuentes como el estadio IIIB con un 24,6% seguido por IIB con un 15,9%. De acuerdo con el régimen de afiliación el estadio IIIB para el régimen subsidiado cuenta con 32,9, el contributivo 22,6% , los no asegurados 27,5%, particulares 16,3% y en régimen especial 8,3% de los casos(13). Sin embargo se ha encontrado información de 2005 de una institución privada que el estadio que reportan de diagnóstico es de 27,1% para IIA que corresponde a temprano , para un total de 50,8% tempranos (I-IIA) y avanzados con 40,7% (IIB-IV).(14) El Centro Javeriano de Oncología para 2010 también reporta a los estadios avanzados mayor proporción los localmente avanzados con el estadio clínico de IIIB con (25%)(15).

Tabla 2.1 . Casos nuevos de cáncer de mama según estadio clínico y régimen de afiliación al ingreso INC, Colombia, 2010.

Estado clínico	Contributivo		Subsidiado		No asegurado		Particular		Régimen especial		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
In situ	8	3,0	3	1,4	2	3,9	6	7,0	4	8,3	23	3
I	26	9,8	8	3,6	3	6	4	4,7	6	12,5	47	7,0
IIA	46	17,4	30	13,5	3	5,9	10	11,6	7	14,6	96	14,3
IIB	41	15,5	35	15,8	11	21,6	10	11,6	10	20,8	107	15,9
IIIA	26	9,8	24	10,8	2	3,9	8	9,3	8	16,7	68	10,1
IIIB	60	22,6	73	32,9	14	27,5	14	16,3	4	8,3	165	24,6
IIIC	7	2,6	9	4,1	1	2,0	2	2,3	0	0,0	19	2,8
IV	19	7,2	21	9,5	11	21,6	2	2,3	1	2,1	54	8,0
Sin dato	32	12,1	19	8,6	4	7,8	30	34,9	8	16,7	93	13,8
Total	265	100	222	100	51	100	86	100	48	100	672	100

FUENTE: Registro Institucional del Cáncer. Anuario Estadístico 2010 .Instituto Nacional de Cancerología.(13)

El estadio al momento de diagnóstico es importante ,pero aún más es el estadio en el momento del tratamiento, un estudio publicado en 2009 por Velásquez et al reportaron datos desde el punto de vista de equidad en el tratamiento de cáncer en Colombia, fueron cifras de seis ciudades de Colombia consideradas como los centros más relevantes donde se trata esta enfermedad, se reporta que el estadio avanzado tuvo el mayor porcentaje con 67% seguido por el temprano con 20% incluyendo régimen contributivo y subsidiado.(16)

De acuerdo con lo mencionado previamente el cáncer de mama es un problema de relevancia en salud pública tanto por su impacto en términos de morbo mortalidad como su impacto en costos teniendo en cuenta como muestran los datos que el diagnóstico generalmente se hace en estadios avanzados, siendo esta una enfermedad catastrófica de alto costo tanto para el paciente, su familia y la sociedad.

2.1.2 Factores de Riesgo

De acuerdo con la literatura los cambios en los estilos de vida pueden aumentar o retardar el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Primero, las tasas de incidencia de cáncer varían ampliamente por áreas geográficas alrededor del mundo. Solamente una pequeña parte de estas diferencias puede ser explicada basada en la genética, predisposición o exposición a carcinogénesis química, la mayoría de los casos son debidos a salud individual y comportamientos de estilo de vida(17).

Entre los factores de riesgo se encuentran de tipo hormonal o reproductivo, genético, alimentario, la actividad física, la exposición a radiaciones y en menor medida la polución ambiental. De los factores reproductivos u hormonales se sabe que la menarca temprana aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, tanto en la pre como en la postmenopausia. Por otro lado las pacientes nulíparas tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama en la postmenopausia que las multíparas. Sin embargo, la paridad no parece ser un factor de protección en la pre menopausia, sino que por el contrario aumenta el riesgo. La primiparidad tardía (mayor de 35 años) aumenta el riesgo tanto en pre como en postmenopausia. La lactancia materna, también disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama en la postmenopausia, especialmente si la misma fue prolongada. La edad de la menopausia también influye en el riesgo de padecer cáncer de mama. Así, una mujer ooforectomizada a los 45 años tiene 50% menos riesgo de padecer cáncer(18). La terapia hormonal ha sido usada por muchos años para ayudar a aliviar los síntomas de la menopausia y para ayudar a prevenir la osteoporosis. El uso de esta terapia después de la menopausia aumenta el riesgo de tener cáncer de seno. Se ha reportado que pacientes que han tenido esta terapia comparadas con las que nunca la han usado tienen un mayor riesgo con un OR: 2.1 (95 % IC 1.5-3.0)(19).

El riesgo de cáncer de seno es mayor entre las mujeres cuyos familiares directos (consanguíneos) tienen esta enfermedad(20). Si un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) padece cáncer de seno, el riesgo de la mujer aumenta, sin embargo la mayoría no desarrolla la enfermedad. Se reporta que ocho de cada nueve mujeres que desarrollan la enfermedad no tienen antecedentes familiares de madre, hermana o hijas afectadas(21). La mutación de los genes BRCA1 y BRAC2 están relacionados con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama(22).

Se ha reportado la asociación entre hábitos alimenticios y cáncer de mama, una alta ingesta de grasa saturada incrementa el riesgo en mujeres con un HR: 1.13 (95% IC: 1.00- 1.27). Se

presentó una débil asociación entre ingesta de grasa saturada y riesgo de cáncer en mujeres postmenopáusicas que no tomaron terapia hormonal(23).

Entre los riesgos evitables durante la vida de la mujer se encuentran el sobrepeso y la obesidad. Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) en el rango de obesidad se incrementa el riesgo para cáncer de mama. Se ha demostrado que a mayor IMC fue asociado con peor respuesta a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante(24).

La cohorte de Noruega diseñada para investigar la relación entre cáncer y nutrición mostró que hay evidencia de mayor riesgo de cáncer de mama con consumo de alcohol. Los riesgos relativos para pacientes con cáncer versus abstemios fue de <1 un trago por día, 1.2 para 1 a 2 tragos al día y 1,38 para tres tragos diarios(25).

Otro factor de riesgo relacionado con cáncer de mama reportado en la literatura es la radiación, en los estudios se muestra que la naturaleza de la exposición es variada y está en un rango de dosis simple o pequeños números de alta dosis de exposición las cuáles incluyen; sobrevivientes de la bomba atómica japonesa, pacientes americanas con mastitis postparto, pacientes suecas con condiciones benignas de mama, el riesgo fue atribuido a la edad de exposición y soporta la linealidad de la respuesta a dosis de radiación para cáncer de mama sugiriendo una similitud entre los riesgos de alta dosis aguda y fraccionada con efectos menores para los expuestos a bajas dosis. Se concluye que las mujeres con condición benigna de mama tienen un elevado riesgo de radiación asociada a cáncer de seno(26).

2.1.3 Clasificación

A. Cáncer de mama no Invasivo

Cada una surge de su respectiva población de células epiteliales en el lóbulo o tejido normal. Las células neoplásicas son confinadas dentro del sitio parenquimal de origen y las células no infiltran más allá de la membrana basal. Estas son:

-Carcinoma Lobular In Situ

-Carcinoma Ductal In Situ

B Cáncer de mama Invasivo

Es definido como tumor maligno que en forma total o parcial perfora la membrana basal del sitio epitelial de origen (ductal o lobular). La gran mayoría de este tipo de tumores son adenocarcinomas y se cree que son derivados de la población celular epitelial del parénquima mamario. Las características morfológicas de estos tumores varían ampliamente y muchos de los tipos morfológicos tienen pronóstico o características clínicas particulares. Más recientemente, lesiones genéticas específicas se han identificado en algunos tipos. El pronóstico de un paciente con cáncer de mama depende de dos distintos grupos de variables. Las primeras son las variables tiempo-dependientes que tienen influencia en el estadio del tumor, particularmente el tamaño, la presencia y extensión de

los nódulos linfáticos metastásicos y enfermedad metastásica sistémica. El segundo grupo de variables se refiere a características intrínsecas que están relacionadas con la biología inherente del tumor individual. Este grupo incluye grado histológico, tipo de tumor, fracción de crecimiento, receptores hormonales y estatus de factor de crecimiento además de características moleculares. De estas características, el tamaño del tumor, el tipo y grado histológico, la invasión vascular y el estado de los nódulos linfáticos están relacionados con el manejo clínico. En esta clasificación se encuentran:

- Carcinoma canalicular invasor.
- Carcinoma canalicular invasor con predominio del componente intracanalicular.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma papilar.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma adenoideo quístico.
- Carcinoma secretor (juvenil)
- Carcinoma apocrino.
- Carcinoma con metaplasia
- Tipo escamoso.
- Tipo fusocelular.
- Tipo mixto.
- Carcinoma lobulillar infiltrante.

2.1.3.1 Sistema TNM

En 1959, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) crea este sistema para la estadificación de los tumores, lo diseña y aplica por primera vez sobre un cáncer de mama. Posteriormente La UICC y la AJCC (American Joint Committee on Cancer) unificaron sus clasificaciones creando un único sistema TNM.

Este sistema comprende dos métodos: el clínico y el patológico, ambos aplicables y diseñados con diversos propósitos. El clínico, elaborado sobre los datos semiológicos iniciales, se emplea para la indicación del tratamiento primario. El patológico, elaborado sobre los hallazgos anatomopatológicos, aporta datos precisos sobre la extensión de la enfermedad y se emplea para la indicación del tratamiento adyuvante y para establecer un pronóstico. La estadificación se debe aplicar en tumores clínicamente libres de maniobras invasivas (punción, biopsias, etc.) que modifican no solo la clínica del T primario sino la de la axila en forma reactiva. La clasificación es sólo para carcinomas que luego deben ser confirmados histológicamente(27).

TUMOR PRIMARIO(T)

- Tx.** Imposibilidad de determinar el tamaño del tumor primario.
- T0.** Tumor primario no evidente.
- Tis:** *Tis (CDIS) Carcinoma in situ o carcinoma intraductal.*
Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar in situ.
Tis (Paget) Enfermedad de Paget sin tumor asociado. Si hay tumor asociado debe clasificarse acorde al tamaño del tumor.
- T1.** Tumor de 20 mm o menos en su mayor dimensión.

- T1 mi: 1 mm o menos en su mayor dimensión.
 T1a Más de 1 mm pero no más de 5 mm en su mayor dimensión.
 T1b : Tumor < 5 mm pero no menor de < 10 mm en su mayor dimensión
 T1c : Tumor < 10 mm pero no < 20 mm en su mayor dimensión
T2 Tumor > 20 mm a =< 50 mm en su mayor dimensión.
T3 Tumor >50 mm en su mayor dimensión.
T4 Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel. La pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y serrato anterior. No incluye músculo pectoral.
 T4a Extensión a pared torácica.
 T4b Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos dérmicos satélites confinados a la misma mama.
 T4c Ambos.(T4a y T4b)
 T4d Carcinoma inflamatorio.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES(N)

Clasificación anatómica:

1- Axilares;

Nivel I (base): ganglios hasta el borde externo del músculo pectoral menor.

Incluye los ganglios intramamarios

Nivel II (intermedios): ganglios entre los bordes interno y externo del músculo pectoral menor. Incluye los ganglios interpectores:Rotter

Nivel III (vértice): ganglios por dentro del borde interno del pectoral menor.

2- *Infraclavicular o subclavicular.*

3- Mamarios internos: ganglios en los espacios intercostales a lo largo del borde del esternón.

4- *Supraclavicular homolateral.*

Los ganglios cervicales y mamarios internos contralaterales son considerados metástasis a distancia (M1).

Clasificación clínica:

- Nx. Ganglios regionales que no pueden ser evaluados(ej. Removidos previamente).
- NO. Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- N1. Metástasis móviles a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, ganglios linfáticos axilares II
- N2: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o adheridos o detectados *clínicamente, ganglios mamarios internos ipsilaterales en la ausencia de evidencia clínica de metástasis a los ganglios linfáticos axilares.
 N2a: Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales (fijos entre sí o adherido a otras estructuras)
 N2b: Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente evidentes SIN metástasis axilares clínicamente evidentes
- N3: Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de ganglios axilares o clínicamente aparentes, ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y en evidencia clínica presente de ganglios axilares metastásicos o metástasis en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso axilar o de los ganglios mamarios internos.
 N3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
 N3b: Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos ipsilaterales y clínicamente evidentes.
 N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

*"Detectado clínicamente" es definido como la detección por imágenes diagnósticas (excluyendo la linfoescintigrafía) o

por examen clínico y con características de alta sospecha de malignidad o una patología macrometastásica basada en aspiración por aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente detectada por aspiración con aguja fina sin biopsia excisional es designada con un sufijo(f), por ejemplo, cN3a(f). La biopsia excisional de un ganglio linfático o biopsia de ganglio centinela en ausencia de asignación de pT, es clasificado clínicamente como N, por ejemplo cN1.

Patológica (pN)

- pNx:** Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados(ejemplo: removidos previamente, o no removidos para estudio de patología)
- pNO:** Sin ganglios linfáticos regionales metastásicos identificados histológicamente
 Nota: Aislado de grupos de células tumorales (ITC) se definen como pequeños grupos de células no mayor que 0,2 mm, o solo las células tumorales, o un grupo de menos de 200 células en un examen histológico individual sección transversal. ITC podrían ser detectados por histología rutinaria o mediante métodos de inmunohistoquímica (IHC). Los ganglios que solo contienen ITC se excluyen del recuento de nodo positivo total para fines de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de ganglios evaluados.
- pNO (i-):** Sin ganglios linfáticos regionales metastásicos histológicamente , inmunohistoquímica negativa
- pNO (i+):** Sin ganglios linfáticos regionales metastásicos histológicamente , inmunohistoquímica positiva, sin grupos IHC < 0,2 cm (detectado por H&E o IHC incluyendo ITC)
- pNO (mol -):** Sin ganglios linfáticos regionales metastásicos histológicamente , conclusiones moleculares negativas(RT-PCR)
- pNO (mol+):** Sin ganglios linfáticos regionales metastásicos histológicamente , conclusiones moleculares positivas (RT-PCR)
- pN1:** Micrometástasis o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares ,o en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero no clínicamente evidentes.***
 pN1mi: Micrometástasis (<0,2 mm y/o más de 200 células pero no más de 2 mm)
 pN1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, por lo menos una metástasis más grande de 2 mm
 pN1b: Metástasis en ganglios mamario internos con micrometástasis o micrometástasis detectados por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente detectado ***
 pN1c: Metástasis en 1-3 ganglios linfático axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o micrometástasis detectados por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente detectado ***
- pN2:** Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o clínicamente evidentes, ganglios internos mamarios en ausencia de metástasis en los ganglios axilares.
 pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares(al menos un tumor < 2 mm)
 pN2b: Metástasis clínicamente evidente ,ganglios linfáticos mamarios internos en la ausencia de metástasis en los ganglios axilares.
- pN3:** Metástasis en 10 o más nódulos linfáticos axilares o en nódulos infraclaviculares o clínicamente evidentes, nódulos mamarios ipsilaterales en la presencia de 1 o más ganglios axilares positivos o en más de 3 ganglios axilares con microscopía clínica metastásica

pN3a: Metástasis en 10 o más nódulos linfáticos axilares (al menos un tumor de depósito) o en nódulos infraclaviculares.

pN3b:Metástasis clínicamente evidente, ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales en la presencia de 1 o más ganglios axilares positivos o en más de 3 ganglios axilares y en los ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero no clínicamente evidente.

pN3c:Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

METÁSTASIS A DISTANCIA(M)

Mx. No puede determinarse metástasis a distancia.

M0. Sin metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia

CLASIFICACION POR ESTADOS TNM

Tabla 2.2 Clasificación cáncer de mama según TNM

0	Tis	No	Mo
IA	T1*	No	Mo
IB	To	N1mi	Mo
	T1*	N1mi	Mo
IIA	T0	N1**	Mo
	T1	N1**	Mo
	T2	N1**	Mo
IIB	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
IIIA	To	N2	Mo
	T1*	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T3	N2	Mo
IIIB	T4	No	Mo
	T4	N1	Mo
	T4	N2	Mo
IIIC	Cualquier T	N3	Mo
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

FUENTE: AJCC Cancer Staging Manual,7th edition (2007).

* T1 Incluye T1mi

** Los tumores To y T1 con micrometástasis ganglionar solamente son excluidos de estadio IIA y son clasificados en estadio IIB

2.2 Hormonoterapia

Con el avance tecnológico de los últimos años se han desarrollado moléculas farmacológicas que tienen como mecanismo de acción la supresión de estrógenos. De acuerdo a su actividad pueden ser antiestrógenos, como los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERM), el más utilizado es el tamoxifeno, el cual remueve el estímulo reduciendo la proliferación del tumor, sin embargo también tiene una actividad parcial agonista por lo cual puede contribuir a desarrollar resistencia del tumor e incrementar el riesgo de cáncer endometrial(28). El fulvestrant es un antagonista del receptor estrogénico que se une irreversiblemente a estos receptores, no tiene efectos agonistas parciales. Al contrario que otras muchas terapias hormonales, fulvestrant es una formulación de liberación sostenida que se administra una vez al mes en inyección intramuscular, el tamoxifeno se administra vía oral.

Por otro lado los inhibidores de la aromatasas (IA) de uso actual son los de tercera generación, que pueden ser de dos tipos: si hace una unión covalente irreversible con la enzima se clasifica de tipo I (esteroideo), al cual pertenece el exemestano (Aromasin), pero si hace inhibición reversible con el citocromo p450 de la aromatasas, se clasifica como de tipo II (No esteroideo), grupo al cual pertenecen el letrozol y anastrozol. Otro grupo de moléculas son los progestágenos su manera de actuar es sobre los receptores de progesterona (RP), con acción antiestrogénica y antiandrogénica, entre ellos el acetato de megestrol (AM), (29).

En pacientes con cáncer de mama avanzado, la terapia hormonal es considerada para el manejo si no hay crisis visceral, siempre y cuando presenten receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivos, es decir que respondan a este tipo de terapia(30). Se ha mostrado que del total de pacientes con cáncer de mama, las que presentan positividad en los receptores son: RE (77.5%) y RP(67.7%),(31).

De acuerdo con la literatura en un estudio con población colombiana el 60,4% presenta receptores hormonales positivos, el 16,5% negativos y en estado desconocido el 23,1%(14). De los receptores hormonales positivos, los de estrógeno varían entre 59,9% a 65% y los de progesterona entre 55,2% a 56,5%(12).

La efectividad de las terapias endocrinas en cáncer avanzado ha sido ampliamente debatida. En un meta-análisis publicado por el grupo de seno de Cochrane en 2009, se muestra un mejor comportamiento en términos de supervivencia libre de progresión de los IA sobre otras terapias endocrinas en cáncer de mama avanzado receptor hormonal positivo. En cuanto al perfil de seguridad los IA tienen niveles similares con otras terapias en cuanto a artralgia y sofocos, incrementa el riesgo para vómito, diarrea, náusea y rash pero disminuye en un 71% el riesgo de sangrado vaginal y en un 47% los eventos tromboembólicos(32).

2.2.1 Primera línea de tratamiento.

El tamoxifeno se ha utilizado ampliamente en primera línea de terapia, los IA son utilizados en primera o segunda línea de terapia. Se reporta que los tratamientos IA comparado con tamoxifeno para primera línea de tratamiento en términos de Supervivencia libre de progresión, se encuentra diferencias significativas en los estudios de Bonnetterre 2001(33) quien comparó anastrozol y tamoxifeno con HR: 0,82 IC(0,71-0,95) y Mouridsen 2001(34) evaluó letrozol y tamoxifeno con HR: 0,70 IC(0,60-0,82). Para supervivencia global comparando anastrozol y tamoxifeno se presenta un HR:1,20 IC(0,90-1,60). En cuanto a beneficio clínico y respuesta objetiva los IA muestran mejor comportamiento que el tamoxifeno (35). No se ha demostrado diferencias en eficacia entre letrozol y anastrozol,(36) tampoco para los desenlaces calidad de vida y tolerabilidad(37).

El fulvestrant generalmente es utilizado en enfermedad avanzada resistente a tamoxifeno o falla al tratamiento con IA, sin embargo Robertson et al, en 2009 publicaron un ensayo clínico, donde comparaban fulvestrant y anastrozol en primera línea de tratamiento no encontrando diferencias significativas en tiempo de progresión HR:0,63 IC 95%(0,39-1) , tampoco en respuesta objetiva OR:1,02 (0,56-1,827), ni en beneficio clínico OR:1,3 IC 95%(0,72-2,38),(38).

2.2.2 Toxicidad

En cuanto a la toxicidad, al comparar los IA versus otro tipo de terapia, entre ellos fulvestrant y tamoxifeno. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas para desenlaces como calores, náuseas, vómito, diarrea o artralgia(32). En un meta-análisis reciente(39), Xu et al, concluye que al comparar los IA con tamoxifeno para diferentes eventos adversos entre aquellos de importancia por su significancia estadística se reportan sangrado vaginal con un OR:0,30 IC95%(0,16-0,56) y evento tromboembólico con un OR: 0,47IC 95%(0,28-0,77), favoreciendo los IA.

2.3 Evaluación económica

Dentro de la metodología utilizada para los estudios económicos pueden ser de tipo predictivo, prospectivo o retrospectivo. Estos últimos generalmente se basan en diseños observacionales utilizando bases de datos o revisando historias clínicas, obteniendo la información durante un tiempo predeterminado de antemano(Horizonte temporal).

Los prospectivos se pueden hacer mediante estudios observacionales empleando bases de datos y ensayos clínicos. Uno de los principales inconvenientes al realizar un estudio económico con un Ensayo Clínico es que los individuos del ensayo no son representativos de la población por lo tanto va a tener poca validez externa añadiendo que con un Ensayo se puede medir eficacia más no efectividad.

Dentro de los estudios de tipo predictivo entran los modelos simulados lo cual permite hacer proyecciones del comportamiento de los medicamentos. Todas estas técnicas se basan en árboles de decisión, los cuáles se pueden dividir en árboles simples (recomendables para

enfermedades agudas), modelos de Markov (enfermedades crónicas en las cuales hay probabilidad de recaídas) o modelos de simulación. Para la realización de este tipo de estudios se obtienen datos de la literatura: ensayos clínicos, meta-análisis, revisiones sistemáticas, bases de datos, paneles de expertos(5). Estas suposiciones deben ser reales, lógicas y explícitas, lo cual es básico en el momento de defender las conclusiones por parte de los autores del estudio, además tienen que reflejar la práctica y los patrones de tratamiento habituales del medio donde se realiza el modelo(5).

2.3.1 Clasificación de las Evaluaciones Económicas.

En las evaluaciones económicas los recursos siempre se van a cuantificar en términos monetarios mientras que hay una variación en la manera de medir los desenlaces clínicos, de acuerdo con esto existen tres diferentes tipos de estudio:, Costo-beneficio, Costo-utilidad, Costo-efectividad. Entre los requisitos para realizar estos estudios se encuentran, una diferencia demostrada de la efectividad de los medicamentos a comparar y/o diferencia en la ocurrencia de eventos adversos, también debe haber una diferencia en cuanto a costos.(40) Existe un cuarto tipo de estudio llamado minimización de costos el cual sólo contemplan los recursos monetarios.

2.3.1.1 Estudio de minimización de costos

Se supone que la eficacia y efectividad de las opciones de atención en salud contempladas es la misma(41).

2.3.1.2 Estudios de Costo-efectividad

En los estudios de costo-efectividad, los desenlaces se miden en unidades físicas (años de vida ganados, muertes evitadas, vidas salvadas, casos curados) y los costos en unidades monetarias. Esta metodología compara las distintas opciones dirigidas a lograr un objetivo terapéutico común. El Análisis de Costo Efectividad (ACE) debe calcular el costo incremental por unidad de efectividad ganada para el medicamento nuevo con respecto al estándar que proporcionaría a los clínicos una guía sobre cuanto cuesta lograr un paciente sin la enfermedad. Este cálculo se denomina índice o razón de costo efectividad incremental (RCEI). Los índices de costo-efectividad incremental muestran el costo por unidad de beneficio de cambiar de una alternativa terapéutica a otra, es decir, el costo extra por unidad de resultados extras obtenidos con la alternativa (ejemplo, costo por infección evitada, costo por curación). En un ACE surgen cuatro posibles resultados: a) Si los costos de un medicamento con respecto a otro son menores y los beneficios para la salud mayores, se dice que el primero domina y sería el tratamiento preferido.

b) Lo contrario, cuando el medicamento nuevo es más caro y menos efectivo y por tanto se considera inferior y no se recomienda su introducción.

c) Si el medicamento nuevo es más efectivo y más caro que el estándar, deben valorarse los beneficios adicionales si merecen los costos extras del medicamento.

d) Igual que la anterior pero invirtiendo los papeles en los tratamientos nuevo y estándar, la cuestión es ahora si los beneficios extra ofrecidos por el tratamiento estándar justifican los costos adicionales de mantenerlo como el tratamiento preferido cuando existe la opción de un medicamento nuevo y más barato. (5)

2.3.1.3 Estudios de Costo-Utilidad

En este tipo de análisis los efectos clínicos de las opciones que se comparan son expresados en términos de la utilidad como es percibida por el paciente. El concepto de utilidad se refiere a la valoración subjetiva que cada persona hace de las diferentes opciones que considera. En este caso, de los diferentes estados de salud posibles. En un sentido más laxo se podría asimilar al valor que la sociedad le da a los diferentes desenlaces. La aplicación más frecuente del análisis de costo-utilidad valora los resultados, tanto en términos de cantidad como de calidad de vida, en una medida combinada de valor social o utilidad.(41)

2.3.1.4 Estudios de Costo-Beneficio

Aquí las consecuencias (en términos de salud) de las opciones o alternativas contempladas se expresan en un valor monetario explícito, por lo tanto los costos y las consecuencias se miden en unidades monetarias. Esta metodología permite, en principio, evaluar si se justifica invertir recursos en la provisión de determinado tratamiento, independiente de cuales sean las alternativas. También permite, en principio, juzgar si es mejor invertir los recursos en determinada opción clínica o destinar los mismos a otro proyecto por fuera del sector salud.(41)

Tabla 2.3 .Distintos métodos de Evaluación Económica.

Método de Evaluación Económica	Medida de Resultados (Beneficios para la salud)	Síntesis de costos y Beneficios.
Análisis de Minimización de costos	Se asume su equivalencia y puede adoptar cualquier forma (ejem: número de casos detectados, reducciones en los niveles de colesterol)	Costos adicionales del tratamiento A en comparación del B
Análisis de Costo efectividad	Los beneficios para la salud en los tratamientos se miden en unidades naturales similares	Costos por Años de Vida Ganados, costos por vidas salvadas, costo por paciente curado.
Análisis de Costo Utilidad	Los beneficios para la salud en los tratamientos se valoran en unidades	Costo por AVAC ganados.

	similares basadas en preferencias individuales	
Análisis de Costo Beneficio	Se miden en unidades similares o distintas y siempre se valoran en unidades monetarias (ejem, cantidad de disposición a pagar para evitar una muerte ,cantidad dispuesta a pagar para reducir su exposición a un peligro).	Beneficios netos= beneficios menos costos,relación beneficio-costo=beneficios/costos.

FUENTE: Farmacoeconomía,2005. Madrid (España)(42)

La evaluación económica tiene como propósito general orientar las decisiones sobre asignación de recursos para la provisión de servicios de salud. La forma como se aplican los métodos y el nivel al que se aplican depende de la naturaleza de las decisiones que se quiera tomar.(41) La farmacoeconomía adopta los principios y metodologías de la economía sanitaria al campo de los productos y las políticas farmacéuticas.

3. Metodología

3.1 Revisión Sistemática Efectividad Hormonoterapia en primera línea.

3.1.1 PICOT

Tabla 3.1. Metodología PICOT

PICOT	
P	Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal positivo en primera línea de tratamiento
I	Inhibidores de la aromatasa tercera generación(anastrazol, letrozol, exemestano)
C	Tamoxifeno, Fulvestrant
O	Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, beneficio clínico, tasa de respuesta objetiva, eventos adversos.
T	Ensayos clínicos

3.1.2. Fuente de los datos.

Se desarrolló una actualización de la revisión sistemática y meta-análisis publicada por Cochrane 2009 (32) para los desenlaces supervivencia libre progresión, supervivencia global, beneficio clínico y respuesta objetiva, en tratamiento de primera línea con IA de tercera generación vs tamoxifeno e IA vs fulvestrant. Al meta-análisis se le aplicaron la herramientas de evaluación AMSTAR(43) y PRISMA de manera pareada e independiente, concluyendo que es de buena calidad. Para la actualización, se realizó una revisión sistemática de la literatura de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) a partir de 2008, fecha de la última revisión por el grupo Cochrane. La búsqueda se hizo en las siguientes bases de datos: PubMed -Medline, The

Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database for Systematic Reviews), Embase ,LILACS, hasta 10 Julio 2012. No se establecieron restricciones de idioma . Los términos de búsqueda se presentan en la Tabla 3.2

Tabla 3.2. Estrategias búsqueda

Estrategias Pub Med /Embase	
#1	Aromatase inhibitors OR arimidex OR anastrozole OR letrozole OR femara OR exemestane OR aromasin OR antineoplastic agents OR hormonal therapy OR fulvestrant or faslodex
#2	Advanced breast cancer or metastatic breast cancer or locally advanced breast cancer or .neoplasms or carcinoma or adenocarcinoma or tumour* or malignan* breast cancer
#3	Postmenopausal woman
#4	#1 AND #2 AND #3
Estrategia Cochrane	
#1	Hormonal therapy OR letrozole OR anastrozole OR tamoxifen
#2	Advanced breast cancer AND posmenopausal woman
	#1 AND #2
Estrategia Lilacs	
#1	Hormonal therapy AND advanced breast cancer

3.1.3 Selección de los estudios.

Los artículos incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados. Se consideran las comparaciones de cualquier IA con tamoxifeno, o fulvestrant en cáncer de mama avanzado en primera línea de tratamiento. Se excluyen estudios no aleatorizados o que evaluaran el ajuste de dosis, revisiones o resúmenes que no especifican criterios de inclusión.

3.1.4 Extracción de los datos y evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad se utiliza la herramienta de GRADE y evaluación riesgo de sesgo de Cochrane de manera independiente y pareada por (EL) (OG). De cada artículo se extrajeron: nombre de los autores, año y revista de publicación, tratamientos (dosis) y desenlaces.

El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión, definida ésta como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Los desenlaces secundarios fueron: la supervivencia global, definida como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, la respuesta clínica, corresponde a mujeres que presentan reducción total o parcial del tumor y beneficio clínico definido como respuesta objetiva más enfermedad estable por más de 24 semanas (International Union Against Cancer)

3.1.5 Síntesis de los datos y meta análisis

La heterogeneidad fue evaluada utilizando el estadístico Q (Prueba Chi- cuadrada con n-1 grado de libertad, donde n es el número de estudios incluidos) con un nivel de significancia < 0.1 y con el estadístico $I^2 = [(Q-df)/Q] \times 100\%$, donde Q es el estadístico chi- cuadrado y df son los grados de libertad . Este estadístico describe el porcentaje de variabilidad en la estimación del efecto que es debida a la heterogeneidad más que al azar. Valores por encima del 50% son indicadores de la presencia de heterogeneidad. Para el meta-análisis se extrajeron los HR de cada estudio para los desenlaces de supervivencia y para los demás desenlaces se evaluó el OR. Se corrió el modelo de efectos aleatorios en presencia de heterogeneidad. Se utilizó la herramienta RevMan 5.(Versión 5.1)(44).

3.2 Revisión Sistemática estudios Costo-efectividad.

3.2.1 PECOT+R

Tabla 3.3 Metodología PECOT+R. Costo efectividad Hormonoterapia

PECOT + R	
P	Paciente con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal positivo
E	Inhibidores de la aromatasa (letrozol,Anastrazol)
C	Tamoxifeno
O	Años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad, años de vida perdidos ajustados por discapacidad y consumo de recursos
T	Hasta la muerte por cáncer u otras causas
R	Costos del medicamento, costos por evento adverso asociado al medicamento, costos de manejo de la enfermedad y recaídas.

3.2.2 Fuente de los datos.

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed -Medline, The Cochrane Library Cochrane (HTA, NHS Economic Evaluation Database), Embase, LILACS yEconLit . No se establecieron restricciones de idioma. En la tabla 3.4 se muestran las estrategias de búsqueda

Tabla 3.4. Estrategias de búsqueda

Estrategia PubMed/Embase	
#1	Aromatase inhibitors OR arimidex OR anastrozole OR letrozole OR femara OR exemestane OR aromasin OR tamoxifen OR antineoplastic agents OR hormonal OR hormonal therapy
#2	Advanced breast cancer OR metastatic breast cancer OR locally advanced breast cancer OR neoplasms OR carcinoma OR adenocarcinoma OR tumour* OR malignan* cancer breast
#3	Postmenopausal woman
#4	Economics OR cost OR costs OR cost analysis OR cost-benefit analysis OR cost effectiveness OR cost utility OR health care costs OR economic evaluation
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Estrategia Cochrane	
#1	Hormonal therapy OR letrozole OR anastrozole OR tamoxifen
#2	Advanced Breast Cancer
#3	#1 AND #2
Estrategia HTA ,NHS-EED	
#1	Hormonal therapy OR tamoxifen OR anastrozole OR letrozole OR fulvestrant OR advanced breast cancer
Estrategia EconLit	
#1	Hormonal therapy OR tamoxifen OR anastrozole OR letrozole OR fulvestrant OR advanced breast cancer

3.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos incluidos corresponden a evaluaciones económicas. Se consideran las comparaciones en primera línea de tratamiento de cualquier IA de tercera generación con tamoxifeno en cáncer de mama avanzado. Se excluyen estudios de revisiones o resúmenes. No se filtra por fecha.

3.2.4. Extracción de los datos y evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad se utilizó el instrumento recomendado por la guía metodológica(41) de manera independiente y pareada. De cada artículo se extraen: nombre de los autores, año, tratamientos, perspectiva, horizonte temporal, tasa descuento y resultados. También se evaluó en la herramienta 24 de la Guía Metodológica.

3.3 Modelo de Costo efectividad Hormonoterapia en primera línea de tratamiento cáncer de mama avanzado

3.3.1 Población

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal positivo

- Intervenciones

- Letrozol 2,5 mg día
- Anastrozol 1 mg día

-Comparador

- Tamoxifeno 20 mg día

3.3.2 Perspectiva

La perspectiva del análisis es la Social.

3.3.3 Horizonte temporal

El horizonte temporal. El modelo se corrió en un horizonte corto (5 años) de acuerdo a los seguimientos reportados en los estudios y un horizonte largo que fue hasta la expectativa de vida de las mujeres colombianas (76 años).

3.3.4 Medida del efecto

Para la presente evaluación se usó AVADs (Años de Vida Ajustados a Discapacidad) de acuerdo con la recomendación de la OMS, el peso de discapacidad para cáncer de mama en tratamiento es de 0,09 y para estadio metastásico es de 0,75 (45).

3.3.5 Identificación de costos

Al contemplar la perspectiva social, se considera todos los costos sin importar quién paga por ellos, es la recomendada por la Organización Mundial de La Salud (OMS)(46).

De acuerdo con la Agencia Canadiense de medicamentos y tecnologías en salud 2006 ,la perspectiva social contempla(47):

- Costos directos de financiar el sistema de salud.
- Costos asumidos por otros sectores
- Costos directos para los pacientes y sus familias
- Costos de tiempo para los pacientes y sus familias
- Costos de productividad
- Costos directos de financiar servicios con presupuesto público (distintos a los de salud) de salud

3.3.5.1 Costos asumidos por el sector salud.

Los costos que se incluyeron en la evaluación son costos directos que corresponden: a las intervenciones en evaluación (inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno), al manejo de eventos adversos, al manejo de la recaída y al cuidado paliativo.

Los costos se estimaron mediante la metodología casos tipo. Para la construcción de éstos, se revisaron protocolos de manejo identificando los recursos necesarios para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y cuidados paliativos de las mujeres con cáncer de mama avanzado. Con los recursos identificados, se generaron instrumentos de recolección de la información que fueron validados por los expertos temáticos de la guía de atención integral en cáncer.

Estos instrumentos fueron aplicados a una muestra no aleatoria de profesionales involucrados en el manejo del cáncer de mama (mastólogos, oncólogos, radioterapeutas, cirujanos oncólogos, rehabilitadores y especialistas en cuidado paliativo) de distintas regiones de país (Cali, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Medellín y Cartagena) con el fin de obtener la frecuencia y cantidad usada de cada uno de los recursos identificados, como se muestra en la tabla 3.6.

Tabla 3.5 Número de especialistas entrevistados por ciudad

Ciudad	Especialidad	Cantidad
Barranquilla	CuidadoPaliativo	2
	Oncología	2
	Radioterapia	5
Bogotá	CuidadoPaliativo	2
	Mastología	12
	Oncología	11
	Radioterapia	2
Bucaramanga	Mastología	4
	Radioterapia	1
Cali	Cuidadopaliativo	2
	Mastología	1
	Oncología	2

	Radioterapia	2
	Rehabilitación	1
Cartagena	Mastología	3
	Oncología	2
Medellín	CuidadoPaliativo	2
	Oncología	3
	Mastología	2
	Radioterapia	2
	Rehabilitación	1

Para la agregación de la información, la cantidad y la frecuencia de uso fueron ponderadas de acuerdo al número de pacientes, del total para las cinco regiones visitadas, que corresponde a cada región como se muestra a continuación:

$$Q = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{k_j} q_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Esta ponderación se realizó con el objetivo de que la información de las regiones con mayor número de casos pesara más y por lo tanto, reflejaría cuales son los procedimientos que en mayor frecuencia reciben las mujeres con cáncer de mama en el país.

Para el análisis de sensibilidad de los costos de los procedimientos se toma como valor mínimo las tarifas ISS y como valor máximo las tarifas SOAT. En la valoración monetaria de los recursos se usó el manual SOAT 2010(48) y de ISS 2001(49) para los procedimientos y el listado de precios del SISMED 2010 para los medicamentos(50). También se tiene en cuenta la Resolución 4316(51) que regula los precios techo de medicamentos. Adicionalmente algunos costos se obtienen del Instituto Nacional de Cancerología. No se considera deflactar los valores de los listados ISS y SOAT debido a que son los valores que maneja el mercado actualmente. Se realiza una homologación de los procedimientos de los listados mediante código CUPS. Los medicamentos son identificados mediante código ATC, y se diseña una herramienta para calcular el costo por mg (de acuerdo con la dosis). Los medicamentos que necesitaron ser ajustados de acuerdo con la cantidad por peso se utilizó 60 Kg y para superficie corporal 1,6 de acuerdo a la opinión de los oncólogos del INC.

En principio la metodología de costeo consistió en desarrollar un 'Caso Tipo' para cada estado. Estos son:

1. Seguimiento pacientes con hormonoterapia primeros dos años.
2. Seguimiento pacientes con hormonoterapia de dos a cinco años.
3. Tratamiento recaída
4. Tratamiento eventos adversos (Sangrado vaginal y evento tromboembólico,)

La manera de costear fue la siguiente:

Tabla 3.6. Levantamiento costos caso base

Código	Detalle	Cantidad	% Uso	Costo ISS 2001	Costo SOAT 2010	Costo total= Cantidadx%usoXcosto prom
890202	Consulta Especialista	6,24	97,18%	\$12510	\$32700	\$137.077,44
871121	Rx Torax	1	33,80%	\$20660	\$45300	\$11.147,24

En este trabajo no se contemplan los costos por copagos por parte de las pacientes ya que al tratarse de una enfermedad catastrófica o de alto costo como es el cáncer,(52) el sistema lo asume (costo dentro del valor de tarifario empleado).

Costos de la Incapacidad.

Estos deben ser asumidos ya sea por las EPS o por los empleadores, dependiendo de la duración, este costo debe ser tenido en cuenta desde la perspectiva social. Se solicita al Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) información que refleje los ingresos promedio de mujeres por grupos de edad, se obtiene la del año 2011(53). Este valor se ajusta por el número de consultas en los seguimientos reportado por los especialistas en los formatos descritos previamente.

3.3.5.2 Costos asumidos por otros sectores

Se refiere a los costos asumidos por otras entidades gubernamentales diferentes al sector salud. Para efectos del presente trabajo no fue identificado ningún costo de este tipo, asociado con la intervención.

3.3.5.3. Costos directos para los pacientes y sus familias

Entre los costos para los pacientes y familias el siguiente trabajo asume los costos de transporte del paciente y cuidador y el costo del cuidador. Para los costos de transporte, se

parte del supuesto que las pacientes son atendidas en los centros oncológicos de las grandes ciudades. Se parte de datos publicados por el INC en su anuario estadístico, el cuál organiza los nuevos diagnósticos de cáncer de acuerdo al sitio de origen. Se toman porcentajes de consulta como referente para ser tratados en Bogotá. (Se asume que Medellín, Barranquilla y Cali reciben población de esas zonas). Para el valor del transporte se parte de datos publicados por el Ministerio de Transporte de todo el territorio Colombiano Posteriormente, se consultó la resolución 9900 de 2002 la cual se establece las tarifas mínimas para la prestación del servicio público de transporte de pasajeros por carretera(54): los valores son deflecionados por inflación a precio 2011.

Esta resolución en su anexo lista los precios mínimos de los diferentes trayectos. Así que se tomaron de éste los precios de los trayectos desde todos los lugares del país a las principales ciudades capitales. Como descriptor de estos valores se eligió la mediana, pues no se espera que estos datos tengan distribución normal.

Se asume que la paciente debe tener un cuidador, para establecer su costo se parte de la información del DANE descrita previamente se tomaron los salarios de ambos sexos y se saca promedio, calculando el valor diario. Se asume el dato de consultas establecida por los especialistas. Así, cada intervención fue cargada con el costo de un día de trabajo para la paciente y un día más del cuidador. Para el análisis de sensibilidad estos costos se manejan con un margen del 20% superior e inferior.

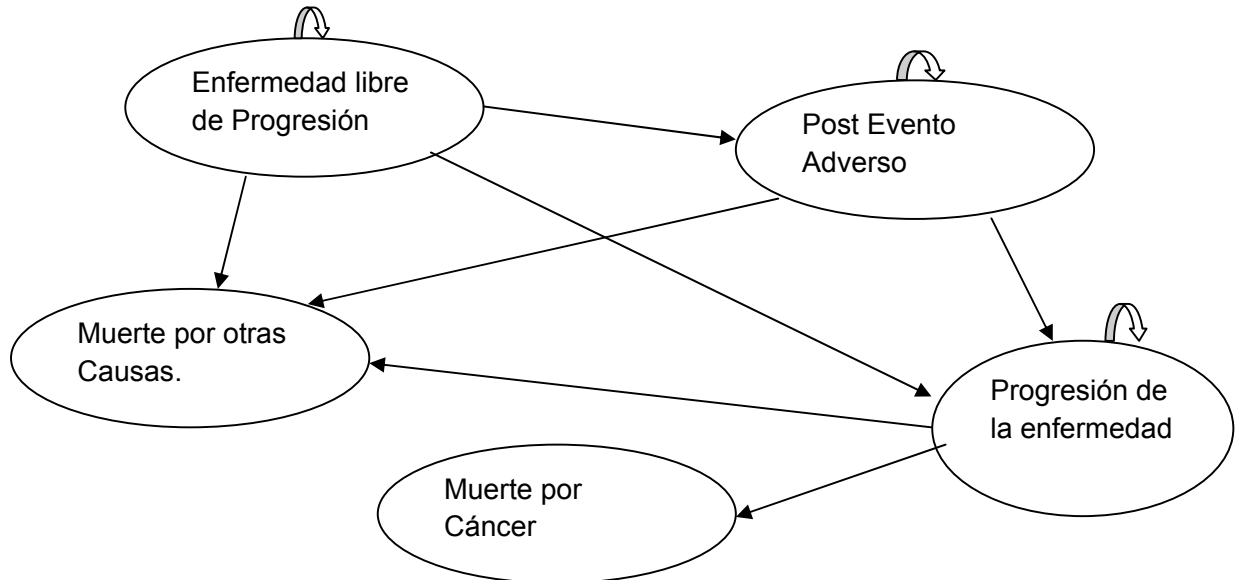
3.3.6 Tasa de descuento

Se aplicó tasa de descuento del 3% anual tanto a los costos como a los efectos en salud. En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa del 0% a los efectos y del 6% a los costos, como se recomienda en el paso 23 de la guía de metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica en Colombia(41).

3.3.7 Modelo matemático

Para el presente análisis se construyó un modelo de Markov, el cual está compuesto por cinco estados: libre de enfermedad, progresión, post evento adverso, muerte por otras causas y muerte por cáncer de mama. Se simuló una cohorte de pacientes, los cuales transitaron entre los diferentes estados en ciclos trimestrales hasta la muerte, la expectativa de vida o hasta completar 21 ciclos (5 años), lo que ocurriera primero. Se usó el programa TreeAge Pro 2011 para la construcción de los modelos. Este programa permite la realización de análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Figura 3.1. Modelo Markov de hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.

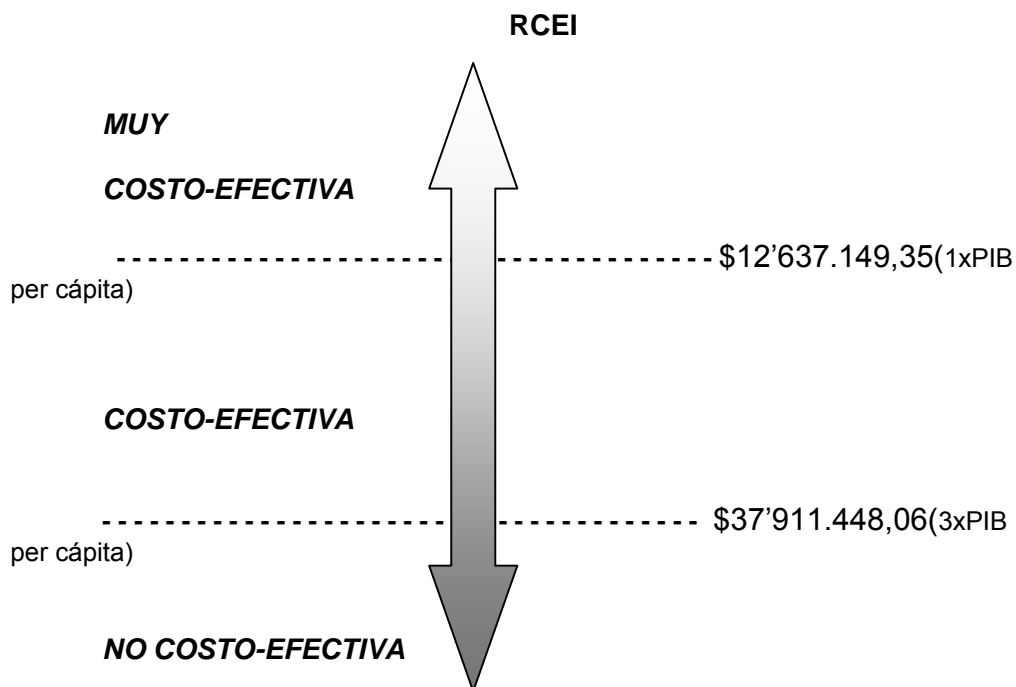


3.3.8 Umbral

La OMS considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad adicional está por debajo del PIB (Producto Interno Bruto) per cápita, costo-efectiva si está entre 1 a 3 veces el PIB per cápita y no costo-efectiva si está por encima de 3 veces el PIB per cápita (55). Por lo tanto se realizó el análisis de umbral de acuerdo a esta definición de la OMS. Se determinaron los umbrales (1*PIB per capita y 3*PIB per cápita) con datos del Banco Mundial reportados para 2011, el PIB per cápita es de US \$7067(56). Este valor a pesos colombianos con un precio dólar (2012) de \$1.788,08(57) corresponde a \$12'637.149,35.

Estos están representados en la figura 3.2 como valores en pesos:

Figura 3.2. Umbral de Costo efectividad para Colombia.



RCEI: Razón Costo-efectividad Incremental , **PIB:**Producto Interno Bruto.

Fuente: Autor

3.3.9 Fuentes de información

3.3.9.1 Parámetros del modelo

Los estudios que fueron la fuente de los datos para el análisis, provenían de la revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados, explicado previamente. Con la información extraída de los estudios se estimaron las probabilidades que se usaron en el modelo. A continuación se muestra como se realizó este procedimiento para la parametrización de la funciones de supervivencia:

$S(t) = \exp -(\lambda t)^{\gamma}$ es la función de supervivencia tipo Weibull

Sea a la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t_1 y b la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t_2 , por lo tanto:

$$S(t_1) = \exp -(\lambda t_1)^\gamma = a$$

$$S(t_2) = \exp -(\lambda t_2)^\gamma = b$$

Despejando gamma y lambda en términos del tiempo tenemos:

Ecuación 3.1 Valores de gamma y lambda.

$$\gamma = (\ln(-\ln(a)) - \ln(-\ln(b))) / (\ln(t_1) - \ln(t_2))$$

$$\lambda = \exp((\ln(-\ln(a)) - \gamma \ln(t_1)) / \gamma)$$

Los valores de a y b se tomaron directamente de las curvas de supervivencia reportadas en los estudios. Se realizaron estimaciones de gamma y lambda para cada par de tiempos, es decir se estimaron para t_1 y t_2 , t_2 y t_3 , etc. Con los valores de gamma y lambda estimados se realizó simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones) para escoger los valores de estos parámetros que producían el menor error cuadrático medio. Con los valores de gamma y lambda encontrados, se estimó la función de supervivencia, la cual fue comparada con la obtenida en los artículos; para la comparación se usaron pruebas de bondad y ajuste (Kolmogorov-Smirnov y la prueba que usa el estadístico chi-cuadrado).

Para estimar las funciones de supervivencia de las estrategias con intervención, se usaron las funciones de supervivencia estimadas para las estrategias sin intervención, multiplicando por el hazard ratio (HR) como se muestra a continuación:

$S(t) = \exp -(\lambda t)^\gamma$ es la función de supervivencia estimada para la estrategia sin intervención
 $S(t) = \exp(HR - (\lambda t)^\gamma)$ es la función de supervivencia estimada para las estrategias con intervención.

Los datos de la supervivencia libre de progresión para tamoxifeno, se extrajeron del artículo de Bonnetterre 2001(33), luego de realizar los pasos previamente descritos y

realizar 10000 iteraciones para tener los valores esperados de gamma y lambda, se obtienen los siguientes datos:

Valor de lambda (λ): 0,101689780090874

Valor de gamma(γ):0,854382008051018

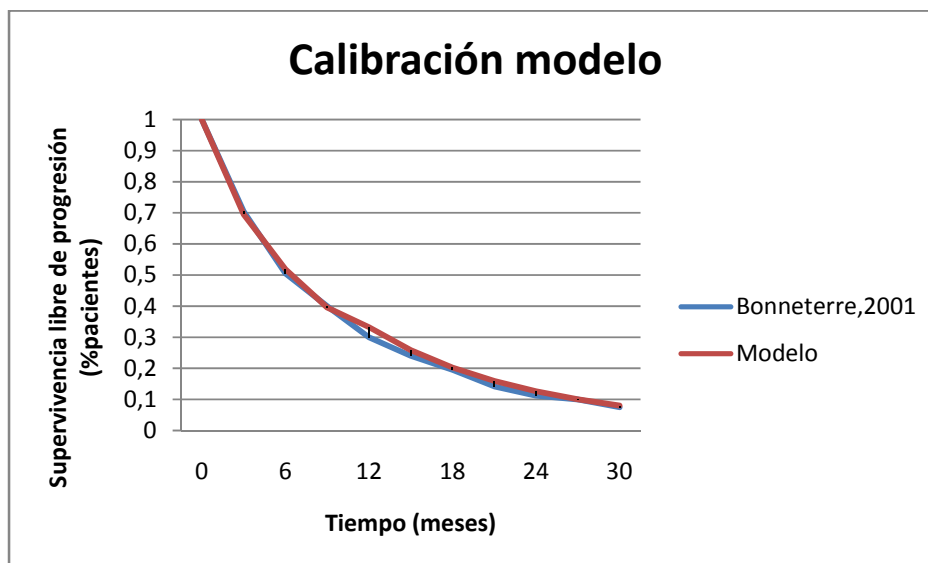
Se comparan los datos observados y esperados, como se muestra en la tabla 5.1. Se realiza prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo un valor de 0,00562081, la cual al realizarle la prueba de hipótesis Si $D \geq 0,050045094$ No se rechaza la H_0 , es decir las distribuciones de los datos son iguales. También se realiza prueba de Chi2, y se obtiene un valor de p de 0,36933805.

Tabla 3.7 Valores observados y esperados para progresión con tamoxifeno , en pacientes receptor Hormonal positivo con cáncer de mama avanzado

Tiempo (meses)	Observado Bonneterre,2001(33)	Esperado Modelo
0	1	1
3	0,705	0,695834738
6	0,505	0,519103003
9	0,4	0,395702412
12	0,3	0,332710828
15	0,24	0,258649753
18	0,195	0,202649016
21	0,142	0,159764504
24	0,112	0,126606548
27	0,1	0,100771684
30	0,075	0,0805149

Posteriormente se calibra el modelo como se muestra en la siguiente gráfica

Figura 3.3 Supervivencia libre de progresión Tamoxifeno.



La supervivencia en segunda línea de terapia se obtiene siguiendo la metodología anterior del artículo de Dombernowsky(58). Con el mismo número de iteraciones se obtienen los valores de lambda y gamma.

Valor de lambda (λ): 0,028720902636972

Valor de gamma(γ):1,18738520261127

Se realizan las pruebas de bondad de ajuste descritas previamente corroborando que las dos distribuciones son iguales. $D \geq 0,10$ se rechaza H_0 y la prueba χ^2 que arroja un valor de p de 0,999985.

La muerte por otras causas se obtiene de información obtenida del DANE 2009, ajustada por grupo quinquenal(59).

Tabla 3.8 Probabilidad muerte por otras causas población mujeres. Colombia.2009

Grupo quinquenal	Muertes cáncer mama	Muerte otras causas	Diferencia	Población	Dif/población	mx	qx (probabilidad anual)	Probabilidad trimestral
De 45 a 49 años	264,37	2793	2529	1397131	0,00181022	0,00181022	0,009010331	0,002260234
De 50 a 54 años	277,27	3528	3251	1153699	0,0028177	0,0028177	0,013989959	0,00351599
De 55 a 59 años	281,37	4133	3852	910561	0,00423003	0,00423003	0,020928843	0,005273784
De 60 a 64 años	242,31	4853	4611	707734	0,00651504	0,00651504	0,032053109	0,008111438
De 65 a 69 años	220,33	6308	6088	536408	0,01134899	0,01134899	0,055179354	0,014089837
De 70 a 74 años	175,25	8350	8175	443045	0,01845107	0,01845107	0,088187481	0,022815909
De 75 a 79 años	161,21	10140	9978	307278	0,03247338	0,03247338	0,150175171	0,039864884
De 80 Y más años	264,37	28141	27876	331370	0,08412438	0,08412438	0,347532082	0,101248164

FUENTE: DANE,2009(59)

De acuerdo con la literatura entre los eventos adversos que se presentan en el tratamiento con hormonoterapia se ha demostrado que entre los IA y tamoxifeno hay diferencias estadísticamente significativas en sangrado vaginal y evento tromboembólico,(32) por lo tanto se calculan las probabilidades y se ajustan trimestralmente de los estudios Bonnetterre(33), Mouridsen(34) y Milla-Santos(60).

En la tabla 3.7 se muestran los datos usados en el modelo. Las probabilidades fueron ajustadas a la longitud de ciclo usando la metodología propuesta por Miller (61).

Tabla 3.9 Probabilidades utilizadas en el modelo.

Probabilidad	Escenario base	Rango Análisis Sensibilidad		Distribución	Fuente
Probabilidad trimestral Evento adverso TAM(ET)	0,0046929	0,0026162	0,006769	Beta	(33),(34),(60)
Probabilidad trimestral Evento adverso TAM(SV)	0,0021006	0,0015017	0,003613	Beta	(33), (34, 60)
Probabilidad trimestral Evento adverso IA(ET)	0,0036115	0,0017878	0,003611	Beta	(33), (34),(60)
Probabilidad trimestral Evento adverso IA(SV)	0,0013956	0,0005778	0,002022	Beta	(33), (34),(60)
Hazard Ratio	0,76	0,65	0,89	Lognormal	(33, 34)

TAM: Tamoxifeno, ET: Evento tromboembólico, SV: Sangrado Vaginal, IA: Inhibidor Aromatasa

3.3.9.2 Costos contemplados en el modelo

De acuerdo con la metodología descrita previamente se obtuvieron siguientes resultados para los costos, que se muestran en la tabla 3.8

Tabla 3.10 Costos contemplados en el modelo hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.

Descripción	Costo base (trimestral)	Rango		Distribución	Fuente
		Min	Max		
Tamoxifeno	\$22.630	\$22.447,5	\$29.017,5		(50)
IA (Anastrozol/Letrozol)	\$430.152,5	\$58.425,09	\$432.342,5		(50, 51)
Tratamiento recaída	\$14' 617.560	\$12'456.777	\$21'808.946	Gamma	(48-50)
Evento Adverso	Costo por evento	Rango		Distribución	Fuente
Evento adverso (Evento tromboembólico)	\$3'503.341	\$2'379.440	\$5'235.854	Gamma	(48-50)
Evento adverso (Sangrado Vaginal)	\$488.194	\$272.801	\$620.175	Gamma	(48-50)

IA: Inhibidor Aromatasa

3.3.10 Análisis de Sensibilidad

Se realiza análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos (intervenciones en evaluación, costos de los eventos adversos, costos de la progresión, etc, los efectos (HR) y los supuestos del modelo). También se hace análisis probabilístico (simulación de Monte Carlo) mediante 10.000 iteraciones.

4. Resultados

4.1 Revisión Sistemática Eficacia clínica de Hormonoterapia en primera línea

4.1.1 Selección de estudios

Se identifican 4 artículos en texto completo, de los cuales, se incluyen y evalúan 2. En la figura 4.1 se muestra el flujograma de los estudios incluidos. Los artículos que se seleccionaron se describen a continuación:

Artículo 1: Paridaens, 2008(62).

El estudio realizado por Paridaens, es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico con el **objetivo** de evaluar la eficacia y seguridad de exemestano Vs tamoxifeno en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico **Metodología:** En total se evaluaron 371 pacientes: 182 pacientes en el brazo de intervención (Exemestano 25mg día VO) y 189 pacientes en el grupo control (Tamoxifeno 20 mg día VO). La **eficacia** del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios como Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG), además de indicadores secundarios como la Tasa de respuesta objetiva (TRO) que comprende la respuesta completa más la respuesta parcial. La **seguridad** se evaluó a través del registro de eventos adversos, clasificados por grado de severidad.

Artículo 2 : Robertson, 2009(63).

El estudio realizado por Robertson, es un ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto, multicéntrico con el **objetivo** de evaluar la eficacia y seguridad de fulvestrant (dosis alta) Vs Anastrozol en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico **Metodología:** En total se evaluaron 205 pacientes: 102 pacientes en el brazo de intervención (Fulvestrant 500 mg /mes + 500mg (día 14 primer mes, vía intramuscular) y 103 pacientes en el grupo control (Anastrozol 1 mg día, vía oral). La **eficacia** del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios como Tasa de Beneficio Clínico (TBC) y Tasa de

respuesta objetiva (TRO). La **seguridad** se evaluó a través del registro de eventos adversos, clasificados por grado de severidad.

Figura 4.1. Diagrama flujo del proceso de búsqueda de artículos

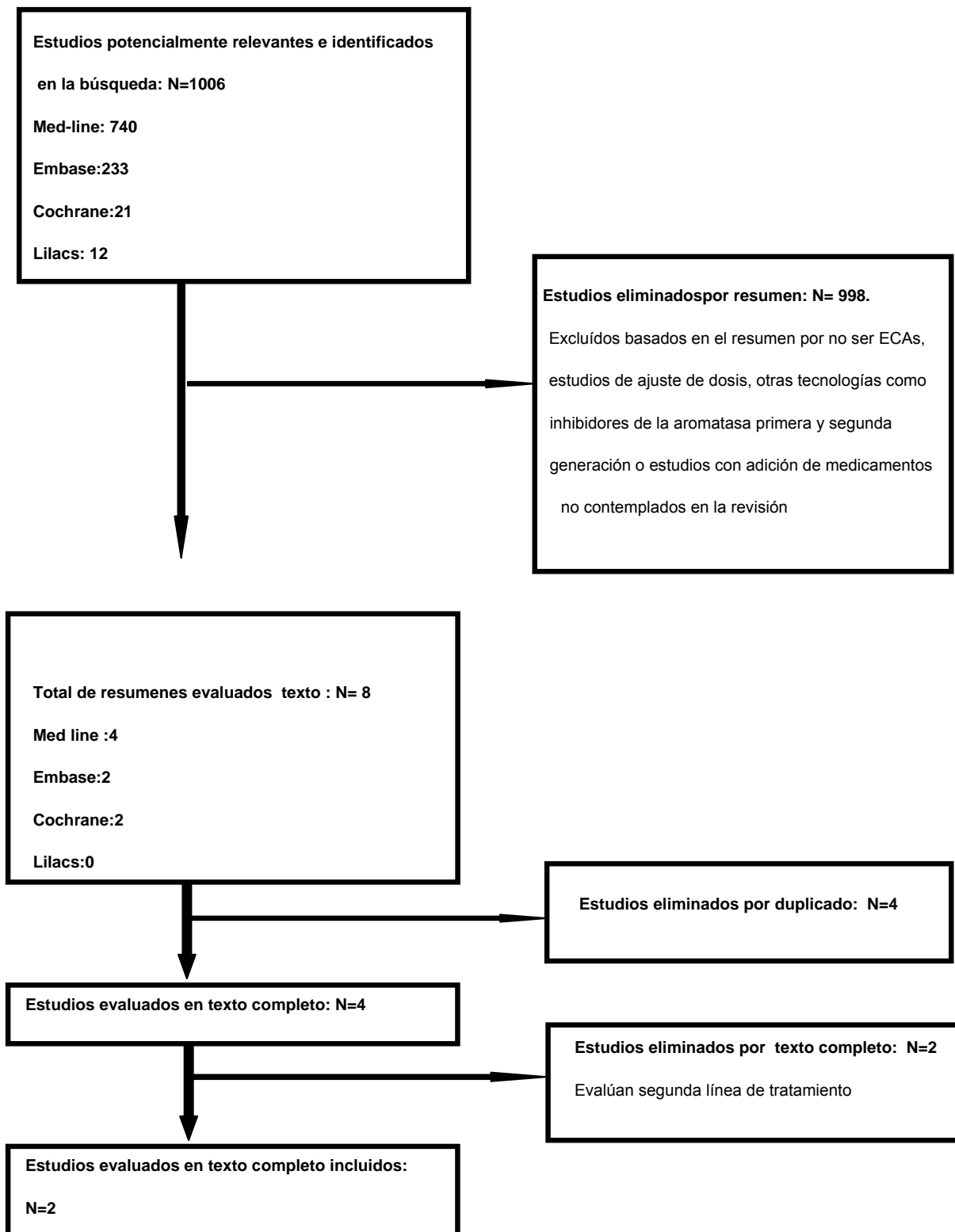


Tabla 4.1 Resumen de los ensayos clínicos incluidos

Identificación del estudio	Diseño y Descripción	Intervención y Tamaño de muestra	Aleatorización	Criterios de inclusión y Exclusión	Desenlaces	Resultados	Comentarios
Paridaens et al, Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol . 2008 Oct 20;26(30):4883-90	Ensayo clínico, aleatorizado, abierto, multicéntrico, fase III diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de exemestano Vs tamoxifeno en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tiempo de Seguimiento: Mediana:29 meses RI(20-53)	En total: 371 pacientes Brazo de Intervención : 182 pacientes reciben Exemestano 25 mg día (VO) Brazo control: 189 pacientes Tamoxifeno 20 mg día(VO)	Si	Criterios de inclusión Mujeres con Ca mama metastásico o localmente recurrente no operable con por lo menos una medida bidimensional de la lesión. Postmenopáusica (natural o con castración) Lesiones de por lo menos 2,5 cm y no preirradiadas Criterios de exclusión: Lesiones hepáticas y extrabdominales con por lo menos 2 cm (TAC), 1,5 (Rx). Lesiones piel por lo menos 1 cm. Lesiones óseas identificadas por Rx. Sin irradiación previa a menos que haya hecho progresión clara y esta se hubiese hecho en los últimos 3 meses. Pacientes con progresión rápida de la enfermedad o metástasis visceral o cerebral.	La eficacia del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios y secundarios: Indicadores primarios: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) Supervivencia global(SG) Indicadores secundarios: <u>Tasa de respuesta objetiva</u> (Respuesta completa+respuesta parcial) La seguridad del medicamento se evaluó a través del registro de <u>Eventos adversos</u> , clasificados por grado de severidad	Supervivencia libre de progresión (SLP):Se observaron un total de 319 eventos (progresión o muerte) 161 (85%) en el brazo de tamoxifeno y 158 (87%) en el de exemestano. La medida fue: HR: 0.84 (95% IC, 0.67 to 1.05) Supervivencia global: En el primer año las tasas de supervivencia los grupos de tamoxifeno y exemestano fueron 82% y 86% respectivamente. El HR fue 1.04 (95% IC, 0.76 a 1.41) después de 29 meses de seguimiento. A los 49 meses, 163 pacientes habían muerto 81 en el brazo de tamoxifeno y 82 en el de exemestano, y el HR permaneció estable (HR:1.13; 95% IC, 0.85 a 1.50). Tasa de Respuesta Objetiva:OR:1,85 (1,21-2,82) Seguridad: Los dos tratamientos fueron igualmente tolerados.	El exemestano es una molécula tan efectiva como el exemestano en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y eventos adversos, para el manejo de cáncer de mama avanzado.

Identificación del estudio	Diseño y Descripción	Intervención y Tamaño de muestra	Aleatorización	Criterios de inclusión y Exclusión	Desenlaces	Resultados	Comentarios
Robertson et al, Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4530-5	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, abierto, multicéntrico, fase II diseñado para evaluar la eficacia clínica y seguridad de fulvestrant (dosis alta)Vs Anastrozol en primera línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico .</p> <p>Tiempo de Seguimiento: 21 meses</p>	<p>En total: 205 pacientes</p> <p>Brazo de Intervención : 102 pacientes reciben Fulvestrant 500 mg /mes + 500mg (día 14 primer mes)(IM)</p> <p>Brazo control: 103 pacientes Anastrozol 1 mg día(VO)</p>	Si	<p>Criterios de Inclusión: Paciente ca mama avanzado o metastásico sin terapia previa endocrina. Pacientes tamaño lesión 0-2 por criterio RECIST ó al menos una lesión ósea con componente lítico.</p> <p>Criterios de exclusión: Metástasis ya tratadas (diferentes ca mama). Tratamiento con medicamento experimental en los últimos 4 meses antes de la aleatorización .resultados de laboratorio anormal. Diátesis hemorrágica. Terapia anticoagulante e largo plazo. Hipersensibilidad a los excipientes del Fulvestrant. alergia aceite de castor</p>	<p>La eficacia del medicamento se evaluó a través de indicadores primarios y secundarios: Indicadores primarios: Tasa de Beneficio Clínico (CBR)</p> <p>Indicadores secundarios: Tasa de respuesta objetiva (tasa respuesta completa y parcial o enfermedad estable \geq 24 semanas.</p> <p>Tiempo Progresión (TPP)</p> <p>La seguridad del medicamento se evaluó a través del registro de <u>Tolerabilidad</u>, clasificados por grado de severidad</p>	<p>Eficacia se realizó en dos grupos: Tasa de Beneficio Clínico de 72.5% y 67.0%, para fulvestrant y anastrozol respectivamente OR: 1.30; 95% IC, 0.72 a 2.38; Tasa de Respuesta Objetiva: Fulvestrant 36.0% y anastrozol, 35.5%; OR 1.02;95%IC, 0.56 a 1.87 Ambos medicamentos fueron bien tolerados . La incidencia de eventos adversos fue de 11.9% con fulvestrant y 9.7% con anastrozol.</p>	El fulvestrant para el manejo de cáncer de mama avanzado es tan efectivo que el anastrozol.

RECIST: Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors),VO:Via oral,IM: Intramuscular,TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Tabla 4.2 . Características estudio clínico incluido (Paridaens,2008)

Paridaens et al, Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Realizado en : Bélgica, Holanda, Reino Unido y Eslovenia.			
EFICACIA: Indicadores primarios			
Población Total (n=371)	Exemestano (n=182)	Tamoxifeno(n=189)	Valor p
Supervivencia Libre de Progresión (Análisis población total ensayo clínico)			
Mediana (meses)	9,9	5,8	NR
IC	(8,7-11,8)	(5,3-8,1)	
A 6 meses	66,2	49,4	NR
	(59,3-73,1)	(42,2-56,6)	
A 12 meses	41,7	31,2	0,121
	(34,5-48,9)	(24,2-37,9)	
Supervivencia Global (+ Análisis población total ensayo clínico)			
Mediana (meses)	37,2	43,3	
IC	(29,2-45,5)	(32,8-51,6)	
A 12 meses	86,4	82	
	(81,3-91,5)	(76,4-87,6)	
EFICACIA: Indicadores secundarios			
Tasa Respuesta Objetiva			
Porcentaje pacientes	46%	31%	0,05
Eventos adversos			
Fatiga/Letargia	35,7%	35,4%	NR
Calores	35,1%	38,1%	NR

NR:No reporta

Tabla 4.3 . Características estudio clínico incluido (Robertson,2009)

Robertson et al, Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study. Realizado en Reino Unido, Brazil, España, Bulgaria, Rep. Checa, Francia, Polonia y Estados Unidos.			
EFICACIA: Indicadores primarios			
Población Total (n=205)	Fulvestrant (n=103)	Anastrozol(n=102)	Valor p
Tasa de Beneficio Clínico (Análisis población total ensayo clínico)			
Total pacientes con Beneficio Clínico	72,5%	67,0%	0,386
Respuesta Completa	0%	1%	NR
Respuesta Parcial	31,4%	31,1%	NR
Enfermedad estable ≥ 24 semanas	41,2%	35%	NR
Total pacientes sin Beneficio Clínico	27,5%	33%	NR
Enfermedad estable < 24 semanas	14,7%	11,7%	NR
Progresión	9,8%	19,4%	NR
No evaluable	2,9	1,9	NR
Tasa Respuesta Objetiva			
Porcentaje pacientes	36%	35,5%	0,947
Tiempo Progresión			
	29,4%	41,7%	0,0496
Mediana	*No alcanzó tiempo estudio	12, 5 meses	
Tolerabilidad			
Problemas gastrointestinales	27,7%	22,3%	0,420
Desórdenes articulares	13,9%	9,7%	0,391

NR:No reporta

4.1.2 Calificación de la calidad de los estudios y consideraciones metodológicas.

En la tabla 4.3 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la actualización, en donde se observa que el principal sesgo fue el no enmascaramiento de los participantes de los estudios. Debido a que la medida de desenlace es objetiva el efecto de este sesgo sobre los resultados es bajo.

Tabla 4.4 Resumen de calidad metodológica, calificación de los revisores para los enunciados de calidad para cada estudio incluido.

Dominio	Paridaens,2008	Robertson,2009
Generación aleatoria de la secuencia	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	Riesgo no claro
Cegamiento de los participantes y el personal	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultados incompletos	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Notificación selectiva	Riesgo no claro	Bajo riesgo
Otros sesgos	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Inhibidores Aromatasa(IA) Vs Tamoxifeno, en primera línea de tratamiento.

La primera comparación , IA (exemestano) con tamoxifeno en primera línea de tratamiento, es actualizada con el ensayo clínico aleatorizado realizado por Paridaens en 2008(62), quien evalúa supervivencia libre de progresión y obtiene un HR:1,13 IC 95%(0,85-1,50), otros desenlaces evaluados fueron supervivencia global, beneficio clínico y respuesta objetiva.

Figura 4.2. Supervivencia Global. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento.

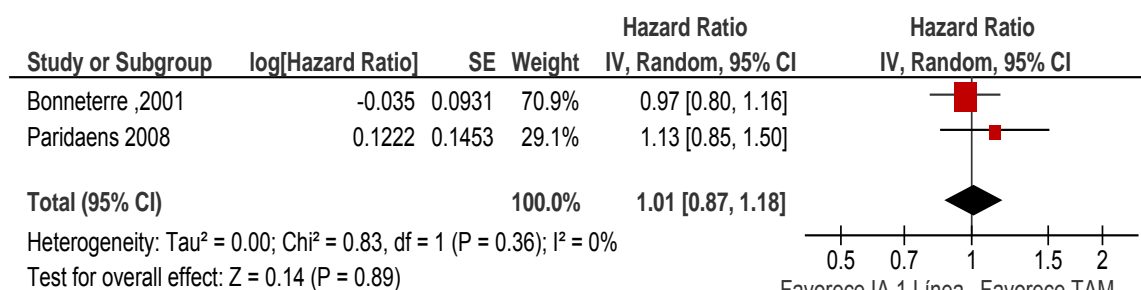


Figura 4.3 Supervivencia libre progresión. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento

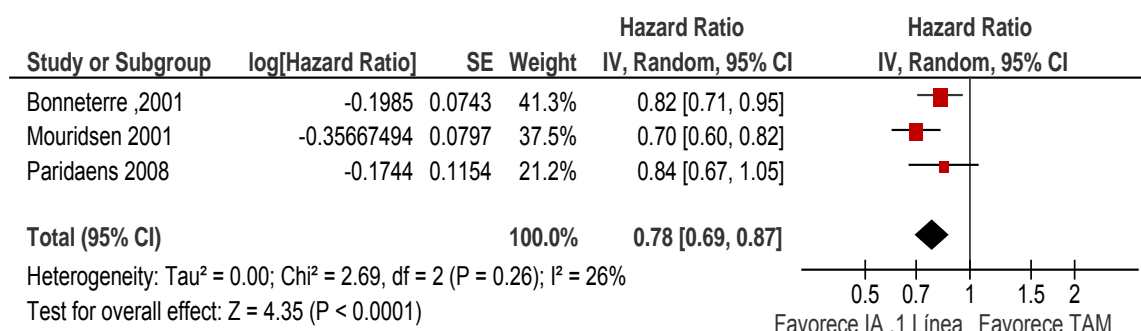


Figura 4.4 .Beneficio Clínico. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento

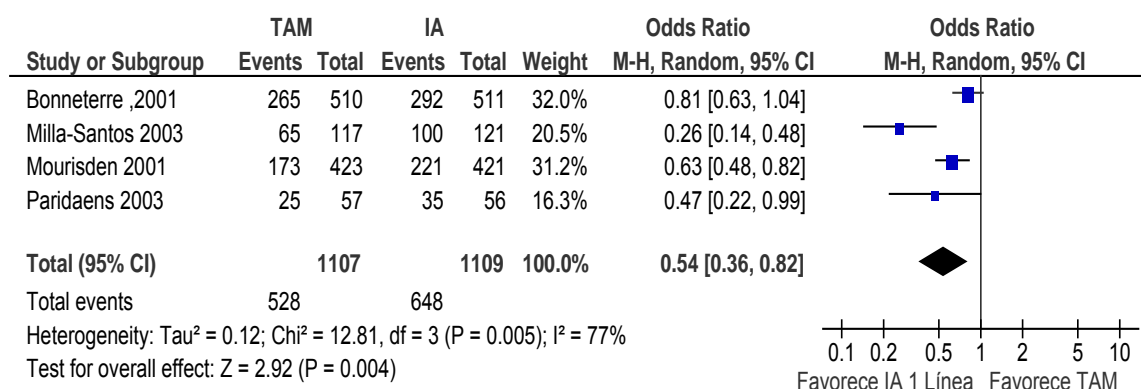
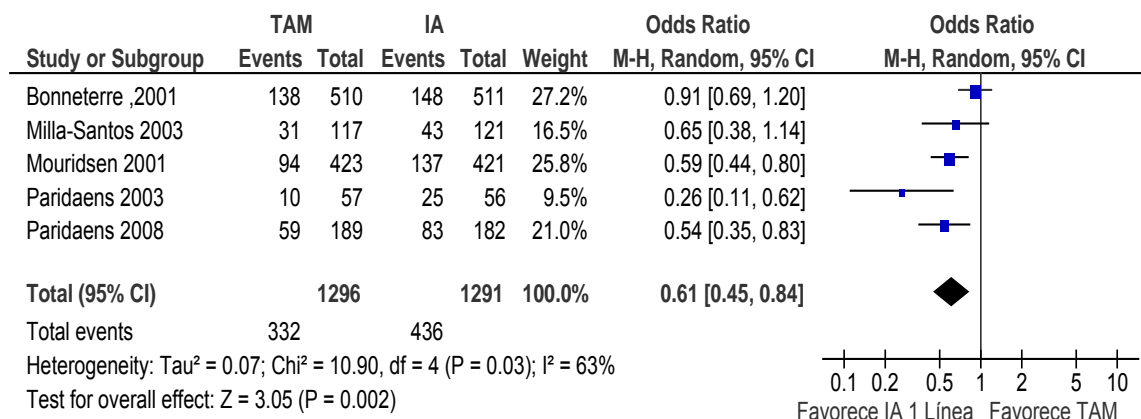


Figura 4.5 .Respuesta Objetiva. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs Tamoxifeno en primera línea de tratamiento



Inhibidores Aromatasa (IA) Vs Fulvestrant.

Esta comparación se evalúa en primera línea de tratamiento en el ECA de Robertson(38), el cuál fue incluido y revisado, no encontraron diferencias significativas en tiempo de progresión HR:0,63 IC 95%(0,39-1), tampoco en respuesta objetiva OR:1,02 IC 95% (0,56-1,827), ni en beneficio clínico OR:1,3 IC 95%(0,72-2,38).No se encuentra otro estudio para meta analizar.

4.1.3 Conclusiones

Comparado con tamoxifeno, la revisión muestra que el uso IA en primera línea, obtiene un resultado estadísticamente significativo, para supervivencia libre de progresión HR:0,78 IC 95%(0,69-0,87), para la respuesta objetiva OR:0,61 IC 95%(0,45-0,84), y para el beneficio clínico, OR:0,54 IC 95%(0,36-0,82) . La supervivencia libre de progresión considerando sólo letrozol y anastrozol fue de HR:0,76 IC 95%(0,65-0,89). En la supervivencia global no se encuentran diferencias, HR:1,12 IC 95%(0,91-0,39). La comparación entre los IA y fulvestrant, muestra que no hay diferencia estadísticamente significativas, por lo cual, aunque el fulvestrant es una molécula más reciente, en términos de los desenlaces evaluados no tiene ventaja con respecto a los IA.

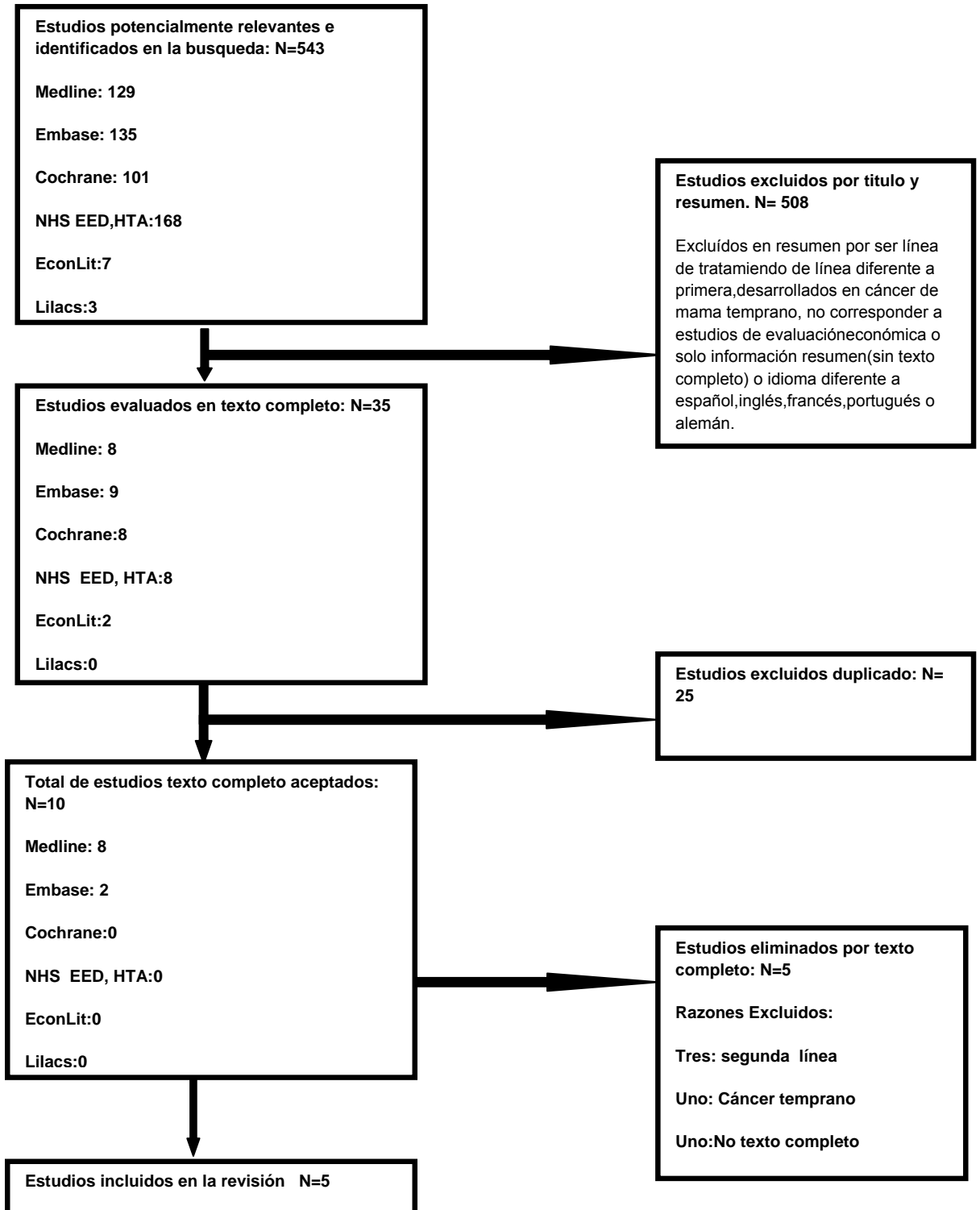
Los desenlaces de toxicidad son importantes en la evaluación de medicamentos, un meta-análisis reciente(39), concluye que al comparar los IA con tamoxifeno para diferentes eventos adversos entre aquellos de importancia por su significancia estadística se reportan sangrado vaginal con un OR:0,30 IC95%(0,16-0,56) y evento tromboembólico con un OR: 0,47 IC 95%(0,28-0,77)(39).

4.2 Revisión Sistemática estudios Costo-efectividad

4.2.1 Selección de estudios

Se identifican 10 artículos en texto completo, de los cuales, se incluyen y evalúan 5. En la figura 3.1 se muestra el flujograma de los estudios incluidos.

Figura 4.6 Flujograma de los estudios de la revisión de costoefectividad



4.2.1.1. Tablas de evidencia

Los estudios de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea se evalúan de acuerdo con la herramienta descrita en el manual metodológico, se extraen los datos como se muestra a continuación

Tabla 4.5. Estudios de costo-efectividad de hormonoterapia en primera línea tratamiento cáncer de mama avanzado

Estudio	Comparadores	Tasa descuento	Tipo modelo	Perspectiva	Resultados	Análisis de Sensibilidad	Conclusiones
Marchetti, 2004(64) Italia	ANA,LET Vs TAM	3%	Markov	Servicio Nacional Salud Italia	€ 10.795(ANA con TAM)AVAC € 16.886(LET con TAM)	Multidimensional	LET y ANA costoefectivo comparado con TAM
Simons, 2003(65) Estados Unidos	ANA,LET Vs TAM	NO	Modelo Riesgo	Tercer pagador (4 aseguradoras): health maintenance organizations (HMOs), indemnity plans, preferred provider organizations (PPOs), and point-of-service (POS) plans	US \$ 9.064 QATTP(HMOs) US \$ 9.678(IP) US \$ 14.273(PPO) US \$ 12.715(POS)	Unidimensional	ANA costoefectivo comparado con TAM
Karnon, 2003 I(66) Reino Unido	LET Vs TAM	6%	Markov	Servicio Nacional Salud Reino Unido	£2342AVG	Multidimensional	LET costoefectivo comparado con TAM
Dranitsaris, 2003(67) Canadá	ANA,LET Vs TAM	NO	Modelo decisión	Sistema Salud Canadiense	CDN \$19.600 (TAM con ANA) AVAC CDN \$1850 (ANA con LET) AVAC	Unidimensional	LET y ANA costoefectivo comparado con TAM. LET costoefectivo comparado con ANA
Karnon, 2003 II(68) Reino Unido	LET Vs TAM	6%	Modelo tabla vida	Servicio Nacional Salud Reino Unido	£8514AVAC	Uni y multidimensional	LET costoefectivo comparado con TAM

ANA:Anastrazol,**LET:**Letrozol,**TAM:**Tamoxifeno,**AVAC:**Año de vida ajustado a calidad, **HMOs:**Organizaciones para el mantenimiento de la salud(Health Maintenance Organizations), **QATTP:** Calidad de Vida Ajustada al Tiempo de Progresión de la enfermedad(CATPE),**IP:**Plan de Indemnidad(Indemnity plan),**PPO:**Organizaciones de Proveedores Preferidos (Preferred Provider Organizations),**POS:**Plan Punto de Servicio (Point-of-service plan)

4.2.2 Conclusiones

Se encontraron cinco estudios de buena calidad metodológica, en todos los artículos los Inhibidores de la aromataasa presentan una mejor relación de costoefectividad al se comparado con tamoxifeno en primera línea de tratamiento. La información fue publicada entre 2000 y 2004 por diferentes países, pero especialmente países desarrollados quienes los analizan desde las perspectivas propias para cada nación.

Dentro de las evaluaciones económicas se plantean tres estudios de costoefectividad(65, 66, 69) y dos de costoutilidad(64, 67), en estos últimos es importante recordar que incluyen la calidad de vida dentro de los análisis, lo cual le brinda una gran importancia a estos estudios ya que el cáncer de mama avanzado dado las condiciones particulares, es un factor importante debido a que la idea es no sólo intentar mantener a la paciente con vida unos días o meses, si no las condiciones finales a las cuales llegan estas mujeres debido a que los tratamientos mencionados presentan niveles de toxicidad que se manifiestan en síntomas como artralgia, diarrea, náusea(32) etc, que tienen impacto en la calidad de vida. Sin embargo hay variación entre la manera de tener en cuenta este desenlace, ya que va desde la aplicación de instrumento a pacientes, población en general o toma de datos de la literatura.

Estos tratamientos generalmente son muy costosos y es lo que le da un importante valor a realizar este tipo de estudios en países en vías de desarrollo donde se tiene recursos para la salud aún más limitados como Colombia, donde el diagnóstico se hace en un estadio avanzado(12, 13), lo cual repercute en los costos.

Entre los modelos teóricos utilizados, se usaron tipo Markov o basado en tablas de vida, tomando datos de los diferentes estudios clínicos o mezclados junto con opiniones de expertos.

En general vemos que los resultados son consistentes entre los diferentes estudios, en primera línea de tratamiento. Sin embargo son datos que no se pueden extrapolar, dado que no tienen validez externa, es importante que las diferentes naciones bajo sus características económicas, epidemiológicas y de sistema sanitario, evalúen la aplicabilidad e introducción de estos medicamentos para el manejo de cáncer de mama avanzado. Por tal razón se considera que se debe realizar una evaluación económica ajustada al sistema colombiano.

4.3 Modelo de Costo efectividad.

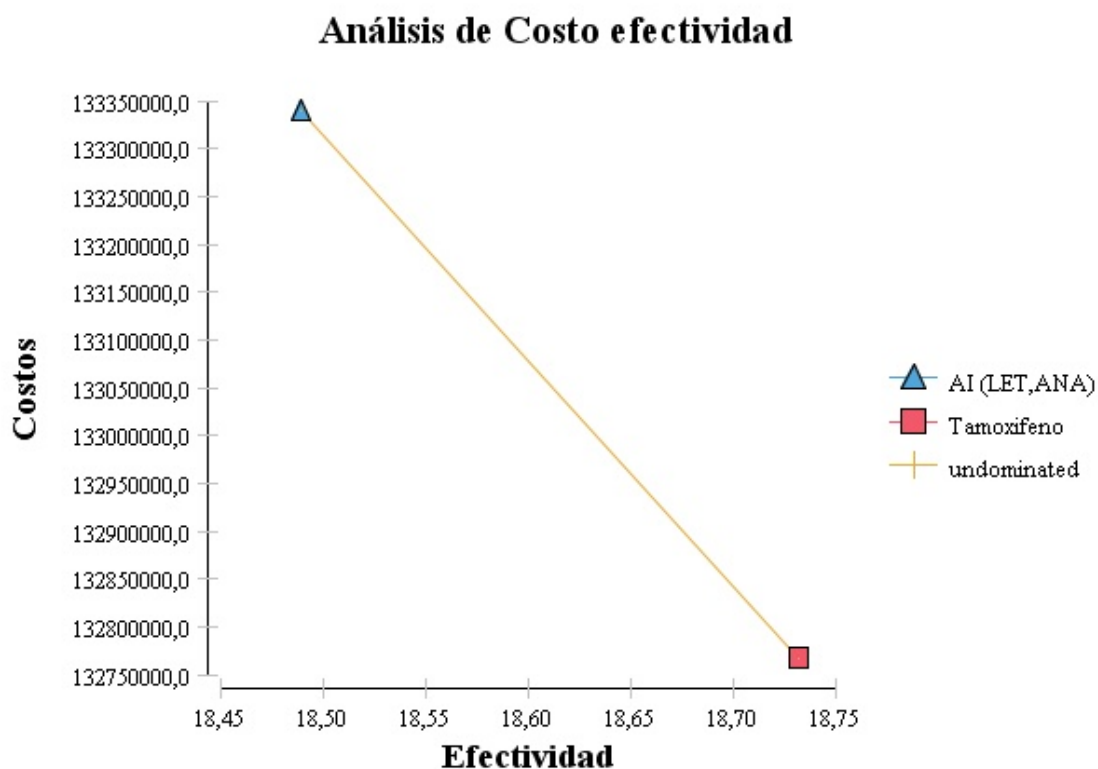
Los inhibidores de aromataasa fueron más costosos y efectivos que el tamoxifen, el costo por año de vida ajustado a discapacidad evitado fue de \$6'505.419,59 sin descuento y de \$2'350.482 con descuento del 3% anual. De acuerdo al umbral de PIB, los inhibidores serían costo-efectivos para el país en esta indicación. Los resultados se muestran en la tabla 4.5.

Tabla 4.6. Resultados de Análisis Costo- efectividad IA Vs Tamoxifeno.

Nombre de la estrategia	Costos (pesos)	Efectividad (AVAD)	Costo Incremental	Efectividad Incremental	Razón CE Incremental	Razón CE promedio
Sin descuento						
Tamoxifeno	146'270.731,8	29,64	0	0	0	4'935.612,51
IA(LET,ANA)	147'990.236,9	29,37	1' 719.505,1	0,26	6'505.419,59	5'038.572,33
Con descuento(3%)						
Tamoxifeno	132'7698.020	18,73	0	0	0	7'087.738,44
IA(LET,ANA)	133'338.946,4	18,49	570.925,7	0,24	2'350.608,79	7'211.725,85

AVAD:Año de Vida Ajustado a Discapacidad , CE: Costo-efectividad,IA:Inhibidor Aromatasa,LET:Letrozol,ANA:Anastrozol

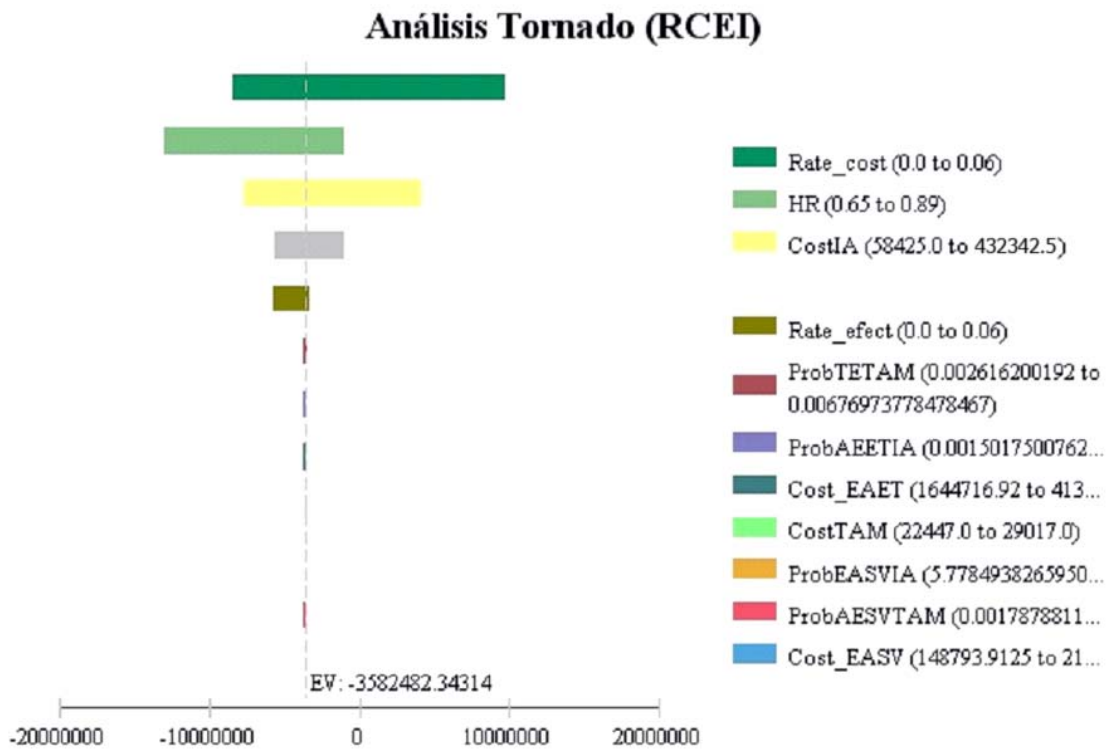
Figura 4.7 Resultados de Análisis Costo- efectividad IA Vs Tamoxifeno,(con descuento)



4.3.1. Análisis de Sensibilidad

El objetivo de estos análisis es observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Las variables que más afectan los resultados son la tasa descuento de los costos y el HR de los inhibidores de la aromatasa, sin embargo, la decisión no se cambia. Las otras variables tuvieron poco efecto en los resultados del modelo (Ver figura 4.8).

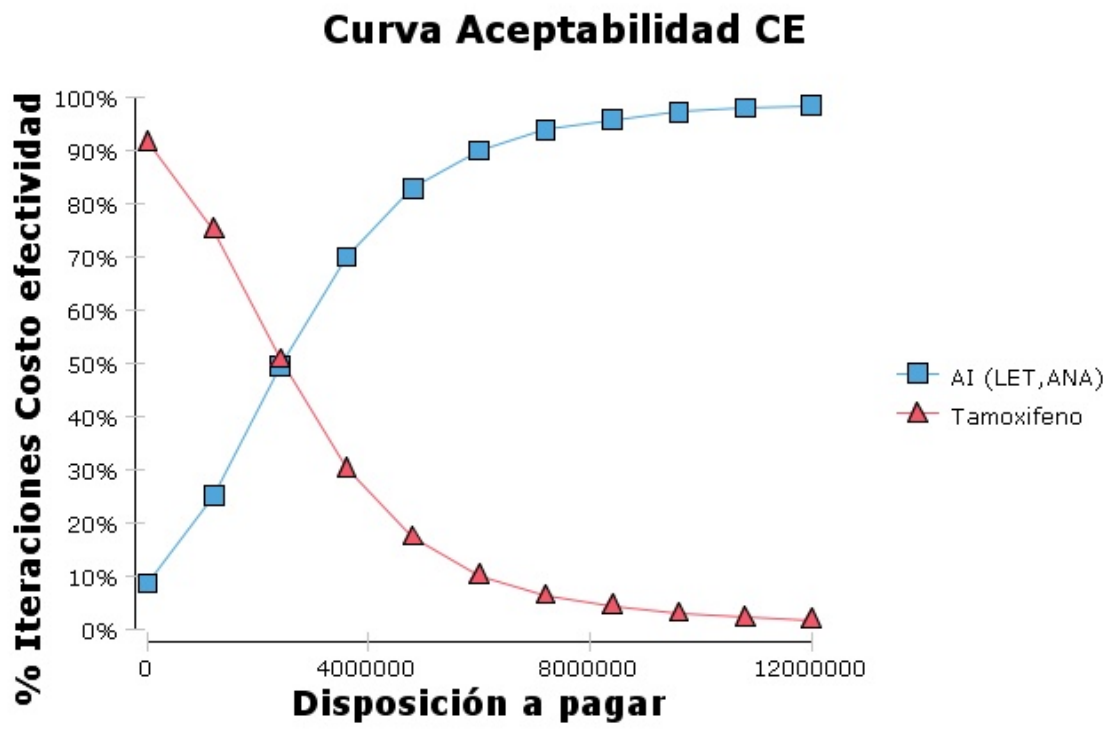
Figura 4.8. Análisis de sensibilidad de una vía



RCEI: Razón de Costo-efectividad Incremental

En el análisis probabilístico (Simulación de Montecarlo) definido con el valor umbral de disposición a pagar(\$12'637.149,35 PIB per cápita) muestra que la probabilidad de que la intervención es aceptable para el responsable de la toma de decisiones. La curva de aceptabilidad como muestra la figura 4.9 facilita la interpretación de los análisis que incorporan la incertidumbre de los parámetros, en este caso teniendo en cuenta el umbral establecido, la probabilidad de que los Inhibidores de la aromatasa en primera línea de tratamiento para el manejo del cáncer de mama avanzado sean la opción más costo-efectiva es del 100%.

Figura 4.9 .Curva de aceptabilidad estrategias hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.



5. Discusión

Es de gran importancia este tipo de estudio aplicado a un problema de salud pública como el cáncer de mama, no solo por ser el cáncer con mayor incidencia en la mujer colombiana (10), sino como se ha demostrado con datos de estudios nacionales (12, 13), que la mayoría de diagnósticos y el inicio del tratamiento (16) sucede en estadios avanzados, específicamente IIIB, esto es contrario a lo que sucede en los países desarrollados donde se diagnostican en estadios tempranos por lo cual han logrado impactar los resultados en mortalidad. Los estudios de costo-efectividad revisados y reportados en este trabajo (64, 67, 70, 71) corresponden a países desarrollados que comparan los Inhibidores de la aromatasa de tercera generación (letrozol y/o anastrozol) comparados con tamoxifeno, en todos se demostró una mejor relación de costoefectividad de los IA. Estos resultados son concordantes con los hallados en este modelo diseñado para Colombia.

El desenlace fuerte para valorar la efectividad de las terapias comparadas fue la supervivencia libre de progresión, la cual presenta diferencias estadísticamente significativas, en el meta-análisis realizado se incluye en el grupo el estudio de primera línea que compara exemestano con tamoxifeno con un resultado estadísticamente significativo HR:0,78 IC 95%(0,69-0,87). La supervivencia libre de progresión considerando sólo letrozol y anastrozol fue de HR:0,76 IC 95%(0,65-0,89) comparado con tamoxifeno, este es el valor utilizado en el modelo ya que en la práctica clínica actual de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación utilizados en primera línea son el anastrozol y letrozol. El exemestano se usa generalmente en segunda línea, aunque los cirujanos también lo usan en primera línea frecuentemente en este trabajo no se consideró su costo para primera línea.

La diferencia importante entre las estrategias radica precisamente en que con tamoxifeno se hace progresión antes que los inhibidores, lo cual visto en términos de tiempo es aproximadamente 4,3 meses (IA 10,7 meses Vs Tamoxifeno 6,4 meses, valor p 0,022) (32), sin embargo este tiempo de tratamiento en estado metastásico es importante en costos ya que se consume medicamentos y tecnologías de alto costo, como los esquemas de quimioterapia, hospitalizaciones y cuidado paliativo. Más allá del concepto de justicia sanitaria de dar la mejor tecnología disponible, los inhibidores que tienen un precio mayor que el tamoxifeno,

demuestran que pueden ahorrar recursos importantes para el presupuesto, ya que independientemente de la tecnología que se utilice en términos de supervivencia global no hay diferencia entre los tratamientos.

Otra ventaja de los inhibidores de la aromatasa es una menor probabilidad de ocurrencia de sangrado vaginal y evento tromboembólico comparado con el tamoxifeno (38), que desde el punto de vista de calidad de vida y costos podría tener repercusión, sin embargo aunque las probabilidades de ocurrencia se tienen en cuenta en el modelo no se ven afectados los costos en el análisis de sensibilidad.

En un problema como el cáncer de mama que es considerada una enfermedad no solo de alto impacto económico para la paciente y la sociedad, es relevante tener en cuenta la calidad de vida de las pacientes, en estos estadios avanzados, como muestra la literatura publicada lo ideal es tener en cuenta dicho desenlace, sin embargo Colombia no cuenta con datos propios para cálculo de AVACs, lo cual hace que hace complicado tenerlo en cuenta, por lo tanto este trabajo recurre al uso de AVADs que no sólo contempla los años perdidos sino el peso de la discapacidad al que se llega como resultado de esta enfermedad. En este estudio se toman valores estandarizados de la Organización Mundial de la Salud, lo cual podría verse como una debilidad del estudio, sin embargo es el mejor acercamiento que se puede dar al problema dadas las condiciones del país.

Otro inconveniente encontrado en la realización de este trabajo, es la falta de una lista adecuada para los costos de procedimientos, las que existen y se utilizaron en este trabajo tienen la desventaja de no mostrar muy claramente lo que sucede en la realidad del mercado, estas listas son un 'proxy' ya que en el ámbito sanitario se manejan porcentajes de negociación por encima y por debajo del listado ISS 2001, el listado SOAT presenta grandes diferencias en cuanto a costos comparados con ese listado. Se hace necesario una lista clara de precios de medicamentos no POS, para el presente trabajo se recurrió a tarifas del INC, sin embargo es ideal que estén estandarizadas y publicadas para toda la población colombiana desde pacientes, negociadores, tomadores de decisiones y academia.

La perspectiva de este estudio desde el punto de vista social contempla costos por parte de la paciente y familiares como transporte y cuidador. Se partió del supuesto de desplazamientos vía terrestre solamente, dadas las condiciones geográficas del país en zonas de difícil acceso podrían necesitarse transporte aéreo, sin embargo no se tiene en cuenta ya que las grandes ciudades presentan los niveles más altos de incidencia(13). Con respecto al cuidador se tiene en cuenta debido a que en estadios metastásicos de cáncer de mama, la paciente debe contar con un acompañante para todas las citas y procedimientos que se le realice, igualmente para cuidado en caso y cuidado paliativo, este cuidador puede ser profesional sanitario aunque por las características económicas de la población generalmente es un familiar cercano a la paciente que debe dejar de trabajar para dedicarse al cuidado y atención que necesita la paciente.

Las evaluaciones económicas son estrategias disponibles para obtener valiosa información para los tomadores de decisiones, se busca que un país en vías de desarrollo como Colombia con tan altos indicadores de inequidad y con limitación de los recursos, cada vez se busquen estrategias más eficientes con un buen soporte metodológico que garantice la independencia para beneficio de toda la sociedad. Aunque estos tipos de análisis se utilizan en cualquier ámbito sanitario, en el campo de la oncología cada vez toman mayor importancia dadas las características de la población, con una inversión de la pirámide demográfica, se espera que en unos años las enfermedades crónicas cada vez necesiten más recursos para su manejo y control.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

Los inhibidores de la aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado en pacientes postmenopáusicas y receptor hormonal positivo en población colombiana desde la perspectiva de la sociedad, fueron más costosos y efectivos.

En términos de supervivencia global no hay diferencia entre los tratamientos, sin embargo la hay para supervivencia libre de progresión y eventos adversos los cuales son sangrado vaginal y eventos tromboembólicos .

Los costos relacionados con la atención médica de mujeres con cáncer de mama avanzado tienen un importante peso ya que los costos de las recaídas impactan los presupuestos ya que el manejo de medicamentos y tecnología son de alto costo.

El análisis de sensibilidad probabilístico facilita la interpretación de los análisis que incorporan la incertidumbre de los parámetros, este muestra que la probabilidad de que los Inhibidores de la aromatasa en primera línea de tratamiento para el manejo del cáncer de mama avanzado sean la opción más costo-efectiva es del 100% teniendo en cuenta el umbral establecido.

Desde la perspectiva de la sociedad se tienen en cuenta los costos relacionados con transporte y cuidador, ya que para los estadios avanzados se hace necesario el acompañamiento social hasta el final de la vida. No se tiene en cuenta la calidad de vida sin embargo el acercamiento a los desenlaces en salud contempla los pesos de discapacidad.

Los Inhibidores de la aromatasa resultan ser una tecnología costo efectiva comparados con el tamoxifeno en primera línea de tratamiento teniendo en cuenta el umbral propuesto por la organización mundial de la salud, basado en el Producto Interno Bruto per cápita.

6.2 Recomendaciones

Dados los resultados del estudio, se encuentra una gran ausencia de la academia en aspectos relacionado con el manejo de los precios de medicamentos y procedimientos. Se hace necesario fortalecer las líneas de investigación enfocadas a darle un manejo independiente y claro para su uso en futuras investigaciones. Urge la necesidad de saber la opinión de la población colombiana en temas como disposiciones a pagar y pesos en la calidad de vida para tener un poco más de información en el momento de tomar decisiones.

Este trabajo fue financiado por la convocatoria 500 2009.Banco de proyectos para desarrollo de las Guías de Atención Integral (GAI) basadas en evidencia. Fue desarrollado en el Instituto Nacional de Cancerología.

7. Bibliografía

1. G G. Users' Guides to the Medical Literature. A manual for Evidence-Based Clinical Practice. Ed G Guyatt, D Rennie; 2002. p. pg xiv
2. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. Health Technol Assess. 7. England2003. p. iii, ix-x, 1-51.
3. Letelier LM. La medicina basada en evidencia. Visión después de una década. In: Moore P, editor. 2003 p. 939-46
4. Ferrusi IL, Leighl NB, Kulin NA, Marshall DA. Do economic evaluations of targeted therapy provide support for decision makers? J Oncol Pract. 7. United States2011. p. 36s-45s.
5. T W. Farmacoeconomía In: Haycox A BA, editor. 2005
6. CE. R. **Overview of pharmacoeconomics and pharmaceutical outcomes evaluations.** Am J Health Syst Pharm1995 p. S5-8.
7. Sankaranarayanan R, Boffetta P. Research on cancer prevention, detection and management in low- and medium-income countries. Ann Oncol. 21. England2010. p. 1935-43.
8. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 12. England2010. p. 207.
9. Martín. J. Oncología: cáncer de mama. Madrid(España). Arán Ediciones.; 2009.
10. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
11. Univalle. Registro Poblacional Cáncer de Cali. Disponible en <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/index.php>.
12. Pineros M, Sanchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R. Patient delay among Colombian women with breast cancer. Salud Publica Mex. 2009;51(5):372-80.

13. Anuario estadístico. Instituto Nacional de Cancerología.: Ministerio de la Protección Social.; 2010 Fecha de consulta: 10 de agosto de 2012. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario_Estaditico/2010/Anuario_Impreso_2010.pdf.
14. Robledo J CJ, Suarez R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. Revista Colombiana de Cirugía. 2005
15. Angarita F AS, Torregrosa L, Tawil M, Ruiz A. Presentación inicial de las pacientes con cáncer de seno en el centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. Revista Colombiana de Cirugía 2010.
16. Velasquez-De Charry LC, Carrasquilla G, Roca-Garavito S. [Equity in access to treatment for breast cancer in Colombia]. Salud Publica Mex. 2009;51 Suppl 2:s246-53.
17. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. Cancer Lett. 293. Ireland: 2009 Elsevier Ireland Ltd; 2010. p. 133-43.
18. Torres-Mejia G, Angeles-Llerenas A. [Reproductive factors and breast cancer: principal findings in Latin America and the world]. Salud Publica Mex. 2009;51 Suppl 2:s165-71.
19. Saether S, Bakken K, Lund E. The risk of breast cancer linked to menopausal hormone therapy. Tidsskr Nor Laegeforen. 1322012. p. 1330-4.
20. Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. Am J Epidemiol. 1990;131(6):961-72.
21. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 358. England 2001. p. 1389-99.
22. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst. 102. United States 2010. p. 1874-8.
23. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiebaut AC, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 88. United States 2008. p. 1304-12.
24. Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M, et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. BMC Cancer. 8. England 2008. p. 278.
25. Li Y, Baer D, Friedman GD, Udaltsova N, Shim V, Klatsky AL. Wine, liquor, beer and risk of breast cancer in a large population. Eur J Cancer. 45. England 2009. p. 843-50.

26. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res.* 2002;158(2):220-35.
27. American Committee Joint on Cancer . Breast cancer staging. Seventh ed2007. Disponible en :<http://www.cancerstaging.org/staging/posters/breast24x30.pdf>
28. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
29. Herruzo I. Tratamiento Hormonal del cáncer de mama. *Oncología.*2004.
30. Tagnon HJ. Antiestrogens in treatment of breast cancer. *Cancer.* 1977;39(6 Suppl):2959-64.
31. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist C, Vogel CL, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(7):2000-11.
32. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD003370.
33. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer.* 92. United States: 2001 American Cancer Society.; 2001. p. 2247-58.
34. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2596-606.
35. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1391-8.
36. Murray J, Young OE, Renshaw L, White S, Williams L, Evans DB, et al. A randomised study of the effects of letrozole and anastrozole on oestrogen receptor positive breast cancers in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):495-501.
37. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, Young OE, McHugh M, Williams L, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):741-9.

38. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol.* 27. United States 2009. p. 4530-5.
39. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2011;11(4):246-51.
40. Drummond M OBJ, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Segunda Edición. ed: Díaz de Santos. ; 2001
41. Ministerio Protección Social C. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2009. Disponible en : [http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA METODOL%C3%93GICA_23_11_09-1.pdf](http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA_METODOL%C3%93GICA_23_11_09-1.pdf).
42. Farmacoeconomía. Elsevier. Madrid (España) 2005.
43. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 62. United States 2009. p. 1013-20
44. Cochrane IMS. Revman 5. Disponible en: <http://ims.cochrane.org/revman/download/>.
45. WHO. Global Burden of disease 2004. Updated: Disability Weights for diseases and conditions. Geneva.
46. Torres T BR, Adam T, Hutunessy R, Acharya A, Evans D, et al. Making Choices in Health. WHO guide to cost-effectiveness analysis. Switzerland: World Health Organization; 2003.
47. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;; 2006. Disponible en : <http://www.cadth.ca/en/products/methods-and-guidelines/overview>.
48. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia 2010. Fecha de consulta : 15 julio de 2012. Disponible en: <http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010>.
49. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256 2001 Colombia. Disponible en: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
50. Tarifario SISMED 2010. Colombia. Available from: <http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed>.

51. Ministerio de la Protección Social. Resolución 4316. 2011. Available from: http://www.acin.org/acin/new/Portals/0/resolucion_4316_de_2011.pdf.
52. Acuerdo número 260 de 2004. Available from: <http://www.saludcolombia.com/actual//htmlnormas/Acuer260.htm>.
53. DANE. Ingreso laboral promedio por sexos y rangos de edad 2008-2010 Total Nacional. . 2011.
54. Tarifas Mínimas para la prestación del Servicio Público de Transporte TerrestreAutomotor de Pasajeros por Carretera.,. Resolución No. 9900 de 2002 (2002). Ministerio de Transporte.
55. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE) [10 august 2012]. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html.
56. Banco Mundial [10 August 2012]. Available from: <http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>.
57. Banco de la República [10 August 2012]. Available from: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_peso_colombiano.htm.
58. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):453-61.
59. DANE. Tablas mortalidad población Colombiana. 2009.
60. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(3):317-22.
61. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making*. 1994;14(1):52-8.
62. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 26. United States 2008. p. 4883-90.
63. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 377. England: A 2011 Elsevier Ltd; 2011. p. 321-31.
64. Marchetti M, Caruggi M, Colombo G. Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: a literature-based model

-
- analysis of costs in the Italian National Health Service. Clin Ther. 26. United States 2004. p. 1546-61.
65. Simons WR, Jones D, Buzdar A. Cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer. Clin Ther. 25. United States 2003. p. 2972-87.
66. Karnon J, Jones T. A stochastic economic evaluation of letrozole versus tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. Pharmacoeconomics. 21. New Zealand 2003. p. 513-25.
67. Dranitsaris G, Verma S, Trudeau M. Cost utility analysis of first-line hormonal therapy in advanced breast cancer: comparison of two aromatase inhibitors to tamoxifen. Am J Clin Oncol. 2003;26(3):289-96.
68. Karnon J, Johnston SRD, Jones T, Glendenning A. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer. Annals of Oncology. 2003;14(11):1629-33.
69. Karnon J, Johnston SR, Jones T, Glendenning A. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer. Ann Oncol. 2003;14(11):1629-33.
70. Simons WR, Jones D, Buzdar A. Cost-Effectiveness of Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. Clinical Therapeutics. 2003;25(11):2972-87.
71. Dranitsaris G, Leung P, Mather J, Oza A. Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate. Anticancer Drugs. 2000;11(7):591-601.