

TAMOXIFEN VS. INHIBIDORES DE AROMATASA PARA CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD PARA COLOMBIA

Liliana Chicaíza*
Oscar Gamboa
Mario García

Resumen

Objetivo: Evaluar el nivel de costo efectividad de la terapia con tamoxifen versus inhibidores de aromatasa en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo para Colombia.

Métodos: Se definió la efectividad en términos del tiempo libre de eventos (recaídas y eventos adversos). Se utilizó un Modelo de Markov para describir la historia natural de la enfermedad y modelar los efectos de tratar la enfermedad siguiendo las siguientes estrategias: Tamoxifen vs. inhibidores de la aromatasa (Letrozol y Anastrozol) como terapia inicial por cinco años; Tamoxifen por 5 años vs. Inhibidores de la Aromatasa (Anastrozol y Exemestane) después de dos y tres años de tamoxifen; Inhibidores de la Aromatasa (Letrozol) después de 5 años de Tamoxifen.

Resultados: En la primera alternativa, comparado con Tamoxifen, la terapia con Letrozol genera un tiempo libre de evento adicional más largo; cada año libre de recaída obtenido de esta forma cuesta \$19.000.000. Para la segunda alternativa, las terapias con Anastrozol (2 y 3) generan un tiempo adicional libre de enfermedad más amplio en donde un año libre de evento cuesta \$11.000.000 y \$35.000.000 respectivamente. Para la tercera alternativa, el año libre de recaída cuesta \$30.000.000.

Conclusiones: En cada alternativa utilizar los inhibidores de aromatasa genera un costo por año libre de evento superior al PIB per cápita del 2007 estimado para Colombia correspondiente a \$7.200.000. En consecuencia, para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo la mejor estrategia en términos de costo efectividad es Tamoxifen por 5 años.

Palabras claves: Análisis costo – efectividad, cáncer de mama, economía de la salud. **JEL:** D61, I10, I19.

Abstract

Objective: To conduct a cost-effectiveness analysis comparing tamoxifen and aromatase inhibitors in adjuvant treatment of hormone receptor-positive, post-menopausal early breast cancer patients.

Methods: Effectivity was defined as disease-free survival. By means of a Markov model we estimated the cost effectiveness of tamoxifen alone for 5 years vs. aromatase inhibitors (Anastrozole and Letrozol) as primary adjuvant therapy; Aromatase inhibitors (Anastrozole and exemestane) after 2-3 years of Tamoxifen therapy or switching therapy, and extended therapy

Results: For the first alternative, Letrozol reduce the disease recurrence with a cost-effectiveness ratio of \$19.000.000. The second alternative (Anastrozole for 2-3 years after tamoxifen) gives more time free events, and the cost effectiveness ratio was \$11.000.000 and \$35.000.000 respectively. For the third alternative the cost effectiveness ratio was \$30.000.000.

Conclusions: The use of aromatase inhibitors has an additional cost over the Colombian GDP (\$7.200.000). In fact, for postmenopausal, early breast cancer hormone receptor positive women in Colombia, the cost effective alternative is to continue with Tamoxifen for 5 years.

Key words: Cost-Benefit Analysis, Breast cancer, Health Economics. **JEL:** D61, I10, I19.

* Liliana Chicaíza es Doctora en Economía y Gestión de la Salud. Actualmente se desempeña como Profesora Asociada de la Escuela de Administración de Empresas y Contaduría Pública (Facultad de Ciencias Económicas - Universidad Nacional de Colombia). E-mail: lchicaizab@unal.edu.co. Oscar Gamboa es Médico y Especialista en Estadística. Es investigador de la Subdirección de Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia). E-mail: ogamboa@cancer.gov.co. Mario García es Doctor en Economía, se desempeña como Profesor Asociado de la Escuela de Economía (Facultad de Ciencias Económicas - Universidad Nacional de Colombia). E-mail: mgarciam@unal.edu.co.



Rector

Moisés Wassermann Lerner

Vicerrector Sede Bogotá

Fernando Montenegro Lizarralde

**FACULTAD DE CIENCIAS
ECONÓMICAS**

Decano

Álvaro Zerda Sarmiento

Vicedecano Académico

Gustavo Adolfo Junca Rodríguez

**ESCUELA DE ADMINISTRACIÓN Y
CONTADURÍA PÚBLICA**

Director

Jorge Hernando Molano Velandia

**Coordinador Programa Curricular de
Administración de Empresas**

José Stalin Rojas

**Coordinador Programa Curricular de
Contaduría Pública**

Efrén Danilo Ariza Buenaventura

La serie Documentos FCE considera para publicación manuscritos originales de estudiantes de maestría o doctorado, de docentes y de investigadores de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Colombia; resultado del trabajo colectivo o individual y que hayan sido propuestos, programados, producidos y evaluados en una asignatura, en un grupo de investigación o en otra instancia académica.

**Documentos FCE
Escuela de Administración y
Contaduría Pública
ISSN 2011-6314**

La serie Documentos FCE puede ser consultada en el portal virtual:
<http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/>

Coordinador de Publicaciones

Carlos Andrés Álvarez Gallo
Profesor Asociado - FCE

Equipo de publicaciones - FCE

Jenny Paola Lis Gutiérrez
David Alejandro Bautista Cabrera
Juan Carlos García Sáenz
Manfred Acero Gómez

Administrador portal publicaciones

Miguel Benjamín Ibañez Solís

Diseño

Andrea Paola Parra Martínez

Contacto: Unidad de Divulgación y Publicaciones. Oficina 116 edificio 310 Facultad de Ciencias Económicas.

Correo electrónico:

comunica_fcebog@unal.edu.co

Periodicidad: Trimestral

Este documento puede ser reproducido citando la fuente. *El contenido y la forma del presente material es responsabilidad exclusiva de sus autores y no compromete de ninguna manera a la Escuela Administración y Contaduría Pública, ni a la Facultad de Ciencias Económicas, ni a la Universidad Nacional de Colombia.*

En Colombia, el tratamiento estándar de hormonoterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama ha sido el Tamoxifen, medicamento aceptado desde hace más de 20 años y hasta hace poco tiempo como único fármaco de elección. Este tratamiento ha demostrado beneficios en reducción del riesgo de recurrencia (34% - 51%) y mortalidad (24%-37%). En la última década se han incorporado a la hormonoterapia otra clase de medicamentos conocidos como los Inhibidores de la Aromatasa (Anastrozole, Letrozole, Exemestane); éstos comparados con el Tamoxifen han demostrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y en la incidencia de cáncer contralateral sin que se haya demostrado beneficios en la supervivencia global a cinco años.

Los efectos secundarios del Tamoxifen, como el aumento en la frecuencia de eventos tromboembólicos y el cáncer de endometrio, se ven en tasas más bajas con los Inhibidores de la Aromatasa (IAs) pero a su vez, los IAs presentan una mayor frecuencia de osteoporosis, fracturas y una tendencia mayor de eventos cardiovasculares.

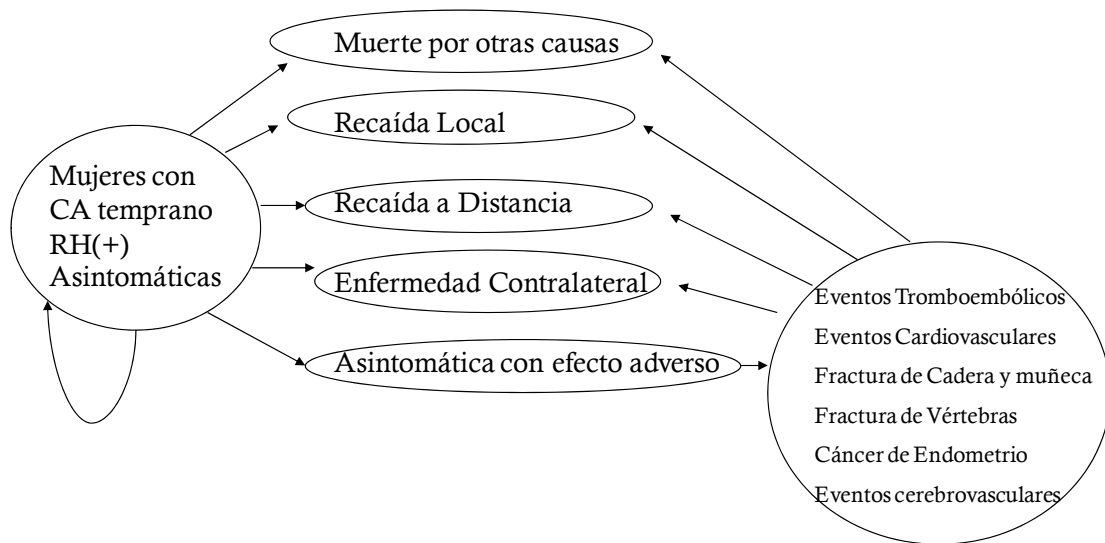
Mundialmente se debate si los IAs deben reemplazar al Tamoxifen teniendo en cuenta las consideraciones anteriores. Los nuevos tratamientos tienen un costo comercial elevado que inevitablemente influye en las decisiones clínicas. Este estudio realiza una evaluación de costo efectividad para Colombia de las alternativas de tratamiento: Tamoxifen vs. Inhibidores de la Aromatasa en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo.

METODOLOGÍA

Dado que el objetivo de la terapia adyuvante es disminuir el riesgo de recaída a largo plazo, se estableció un horizonte temporal de 30 años el cual permite incluir los costos y resultados relevantes. Para evaluar el nivel de costo efectividad de las diferentes alternativas de manejo con hormonoterapia adyuvante se construyó un modelo de Markov de la historia natural del

cáncer de mama (Figura 1). El modelo incluye las probabilidades de recaída local, regional o a distancia y las probabilidades de efectos adversos asociadas al tamoxifen (cáncer de endometrio y tromboembolia) y a los inhibidores de aromatasa(fracturas y eventos cardiovasculares).

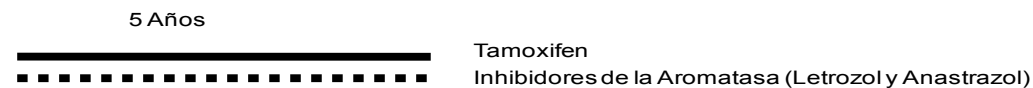
Figura 1. Historia Natural de la Enfermedad a la Primera Recaída



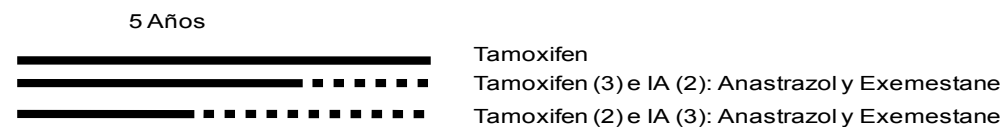
Las tres alternativas evaluadas fueron: Tamoxifen vs. inhibidores de la aromatasa (Letrozol y Anastrozol) como terapia inicial por cinco años; Tamoxifen por 5 años vs. Inhibidores de la Aromatasa (Anastrozol y Exemestane) después de dos y tres años de Tamoxifen; placebo vs. Inhibidores de la Aromatasa (Letrozol) después de 5 años de tamoxifen. La figura 2 expresa visualmente cada una de las alternativas.

Figura 2. Alternativas Evaluadas

Alternativa 1



Alternativa 2



Alternativa 3



El modelo se trabajó en el software Tree Age y bajo los siguientes supuestos:

1. La simulación se hace hasta el primer evento (recaída local o a distancia o enfermedad contralateral).
2. La supervivencia global se considera igual entre las alternativas evaluadas
3. Se inicia con una cohorte de mujeres posmenopáusicas (50 años) con cáncer de mama operable receptor hormonal positivo que hayan completado el tratamiento quirúrgico y de quimioterapia primario.
4. Después de 5 años de tratamiento adyuvante con hormonoterapia sin presentar recaída de la enfermedad, la efectividad de éste se mantiene y es igual a la observada para el tamoxifen.
5. Cuando se presenta efecto adverso se cambia el medicamento (no se suspende)
6. La probabilidad de efecto adverso se vuelve cero una vez se suspende el tratamiento.
7. Total adherencia
8. Se utilizó la mediana de los costos de facturación de eventos adversos reales de diversas EPS para un periodo de un año y costos del INC para recaídas
9. Los costos se establecieron a precios de 2007

Para la obtención de las probabilidades de recaídas y efectos adversos, los profesionales del Instituto Nacional de Cancerología realizaron una revisión sistemática de la literatura. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, Embase, CINAHL, registro de ensayos clínicos de Cochrane y LILACS, utilizando los siguientes términos de búsqueda: (“breast neoplasms” OR (“neoplasms” OR “carcinoma” OR “adenocarcinoma” OR tumour* malignan* OR cancer*) AND breast*) AND (“aromatase” OR “aromatase inhibitors” OR “anastrozole” OR “arimidex” OR “letrozole” OR “femara” OR “exemestane” OR “aromasin” OR “tamoxifen” OR “antineoplastic agents, hormonal”). La búsqueda se realizó hasta febrero de 2007. Se incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de la literatura o meta-análisis, que evaluaran los Inhibidores de Aromatasa versus Tamoxifen o placebo en mujeres con cáncer de mama temprano receptor

hormonal positivo. Fueron excluidos estudios que evaluaran estos tratamientos en cáncer de mama metastásico o en el escenario de la neoadyuvancia.

Las probabilidades de transición entre los distintos estados del modelo fueron ajustadas anualmente siguiendo las recomendaciones de Miller (1994).

El estudio económico tuvo la perspectiva del pagador. La unidad de efectividad fue el tiempo a la primera recaída y las unidades de costo fueron unidades monetarias (pesos colombianos del 2007).

Para evaluar el nivel de costo efectividad de las estrategias de manejo con hormonoterapia se calcularon razones de costo efectividad incremental (RCEI). Se consideró que una estrategia es costo efectiva si la RCEI es menor del PIB per cápita, que para Colombia en el 2007 es de \$720.0000.

Se aplicó una tasa de descuento del 3% anual a la efectividad y a los costos.

RESULTADOS

Para la primera alternativa, Tamoxifen vs. inhibidores de la aromatasas (Letrozol y Anastrozol) como terapia inicial por cinco años, los resultados se muestran en la gráfica 1.

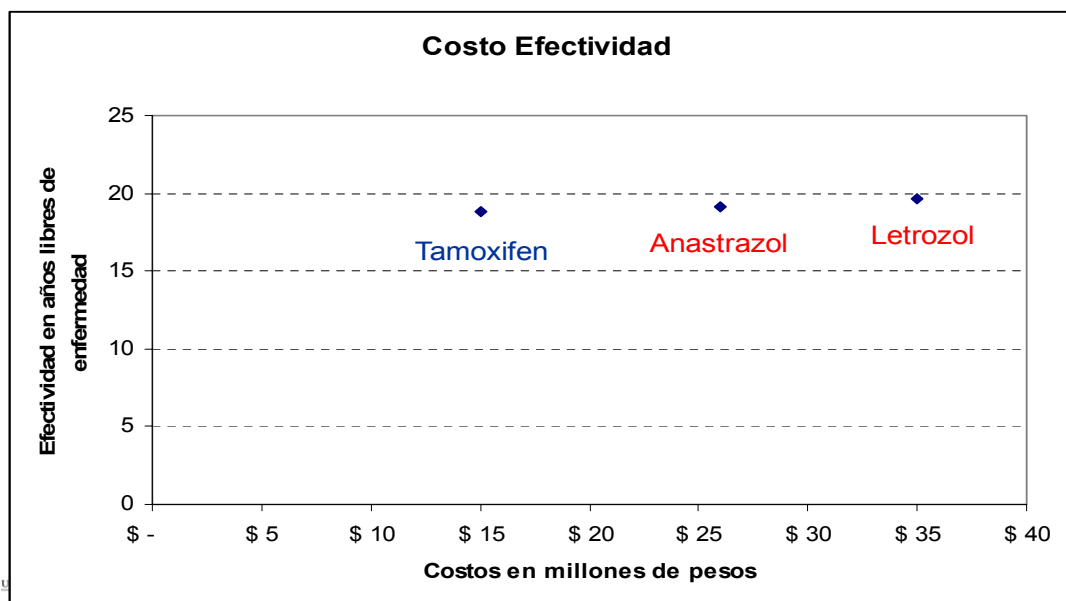
La gráfica muestra que los niveles de efectividad de los tratamientos, medida en años libres de recaída son muy parecidas, no obstante los costos del Anastrozol y el Letrozol son significativamente mayores al tamoxifen. El indicador de costo efectividad se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Nivel de Costo Efectividad Alternativa 1.

Estrategias	Costo	Efectividad	Incr C/E
Tamoxifen	\$ 15	18,79	
Anastrozol	\$ 26	19,16	\$ 28.402.063
Letrozol	\$ 35	19,65	\$ 19.317.735

TAMOXIFEN VS. INHIBIDORES DE AROMATASA PARA CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD PARA COLOMBIA

Gráfica 1. Costo Efectividad Alternativa 1



Los resultados expuestos en la gráfica muestran que pasar de Tamoxifen a Anastrozol o Letrozol en esta alternativa cuesta más de \$7.200.000 (PIB Per cápita de Colombia) y en consecuencia no es costo efectivo para Colombia hacer esta transición. Los resultados no fueron sensibles a los costos de recaídas y efectos adversos.

Para la segunda alternativa, Tamoxifen por 5 años vs. Inhibidores de la Aromatasa (Anastrozol y Exemestane) después de dos y tres años de Tamoxifen, los resultados se muestran en la gráfica 2.

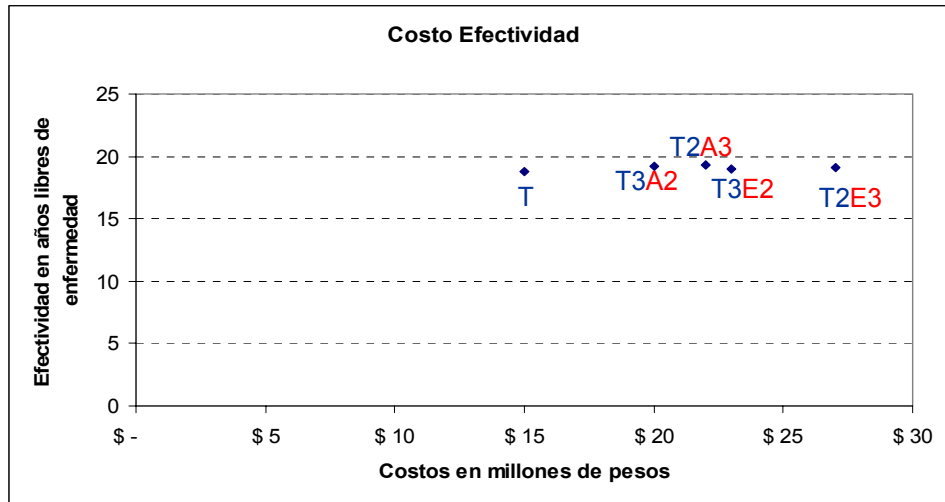
Los resultados de esta comparación muestran que el nivel de efectividad medido en años libres de recaída son similares en las terapias, nuevamente los costos del Tamoxifen continúan siendo los más bajos. El indicador de costo efectividad se muestra en la tabla 2.

En este caso la terapia con Exemestane, seguida por 2 o 3 años de Tamoxifen aparece dominada por las otras.

En consecuencia, teniendo en cuenta que la terapia con Exemestane está claramente dominada por las otras, se concluye que ésta no es costo efectiva y no se debería considerar. En tanto que pasar de Tamoxifen a una terapia combinada de Anastrozol después de 3 o 2 años de Tamoxifen implicaría un costo adicional de cerca de \$11 millones de pesos en el primer caso y \$35 millones de pesos en el segundo, con lo cual esta alternativa no es costo

efectiva encontrándose muy por encima del PIB per capita de Colombia. Los resultados tampoco fueron sensibles a los costos de recaídas y efectos adversos.

Gráfica 2. Costo Efectividad Alternativa 2



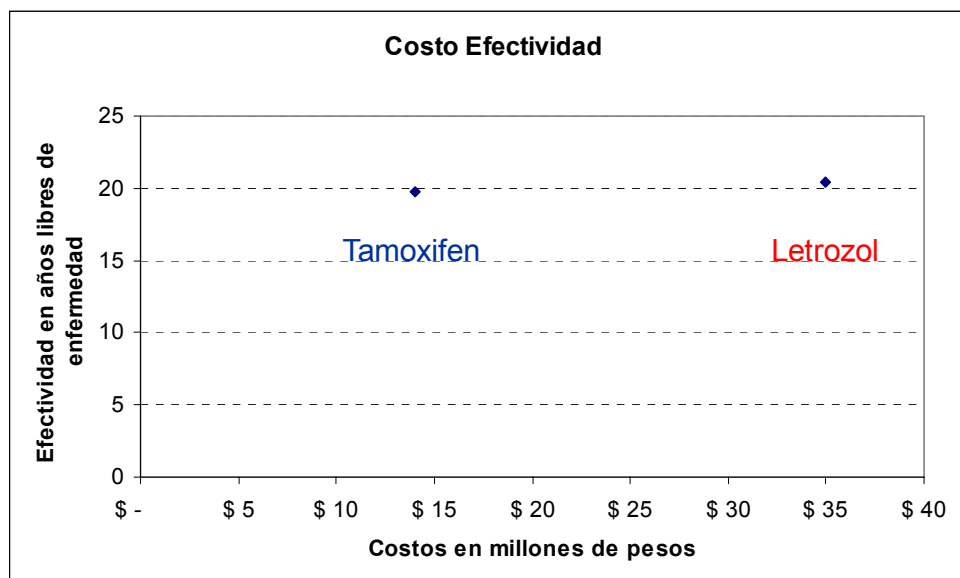
T3A2: Tamoxifen 3 años y anastrazol 2 años
 T2A3: Tamoxifen 2 años y Anastrazol 3 años
 T3E2: Tamoxifen 3 años y Exemestane 2 años
 T2E3: Tamoxifen 2 años y Exemestane 3 años

Tabla 2. Nivel de Costo Efectividad Alternativa 2

Estrategias	Costo	Efectividad	Incr C/E
Tamoxifen	\$ 15	18,79	
Anastrazol sz 3	\$ 20	19,21	\$ 11.711.343
Anastrazol sw 2	\$ 22	19,28	\$ 35.478.114
Exemestane sw 3	\$ 23	18,99	(Dominated)
Exemestane sw 2	\$ 27	19,10	(Dominated)

Finalmente, la tercera alternativa: Placebo vs. Letrozol después de 5 años de Tamoxifen arroja los siguientes resultados (Gráfica 4).

Gráfica 4. Costo Efectividad Alternativa 3



Los resultados de efectividad son similares en ambos casos pero el costo es diferente. Un año de vida libre de recaída con Letrozol tiene un costo adicional de \$30.157.538. Nuevamente el resultado se encuentra muy por encima del PIB per capita para Colombia y en consecuencia el adoptar esta terapia no sería costo efectivo. Estos resultados tampoco fueron sensibles a los costos de recaídas y efectos adversos.

CONCLUSIONES

Para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal positivo la mejor estrategia en términos de costo efectividad es Tamoxifen 5 años. Los resultados son robustos ante cambios en el costo de los efectos adversos. Desde el punto de vista económico se recomienda que el país continúe con Tamoxifen para este tipo de población.

Los inhibidores de la aromatasa sólo serían recomendables a costos de las tabletas sustancialmente más bajos que los actuales. Para la primera alternativa, el Anastrozol y el Letrozol sería una alternativa costo efectiva mejor al Tamoxifen si su costo fuera de \$555 y \$791 tableta respectivamente. Para la segunda alternativa, la terapia combinada con Anastrozol se volvería costo efectiva si su precio de mercado se ubicara en

\$900 tableta y la terapia combinada con Exemestane podría llegar a ser costo efectiva a un precio de \$750 tableta de Exemestane. En la tercera alternativa, el Letrozol después de cinco años de Tamoxifen sería costo efectivo si el precio del Letrozol se ubicara en \$300 tableta.

DISCUSIÓN

Es importante tener en cuenta que la decisión puede variar si se realiza la evaluación por grupos de riesgo cuando la terapia convencional no es suficiente y en consecuencia es necesario realizar el mismo análisis utilizando la evidencia reportada en los estudios clínicos más recientes.

Los estudios sobre evaluación económica de hormonoterapia son en su mayoría realizados en países desarrollados, en los cuales el cáncer de mama se detecta en su fase temprana. Adicionalmente, la diferencia de precios entre el tamoxifen y los inhibidores de la aromataasa en Colombia actúa a favor de la terapia convencional, no sucede lo mismo en países en donde el costo de las ambas tecnologías es similar.

Teniendo en cuenta la dificultad de definir un umbral a partir del cual una nueva tecnología se considere costo efectiva, la Organización Mundial de la Salud recomienda el PIB del país como un referente para dicho umbral (Sachs, 2001). Es así como se pueden encontrar diferentes tipos de umbrales dependiendo de la riqueza del país para el cual se hace la evaluación. Por ejemplo, Dunn y Kean (2006), hicieron una revisión sobre el uso de Letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama encontrando la superioridad del Letrozol sobre el tamoxifen señalando que el uso del letrozol es más costo efectivo que el tamoxifen en países como Canadá, Reino Unido, Italia y Japón, ellos también señalan que el costo incremental por años de vida ganados se ubica dentro de los límites de aceptabilidad fijados por Inglaterra, Japón y Canadá. Los rangos son 15.045 libras por años de vida ganado. El estudio de costo utilidad realizado por Skedgel y colaboradores (2007) compara tamoxifen con anastrozol y con exemestane combinadas, para horizontes de tiempo de 10 y 20 años. Como resultado encuentran que el anastrozol y la terapia combinada (tamoxifen-exemestane) son mejores que sólo tamoxifen. El estudio tiene un umbral de costo utilidad de 50.000 dólares canadienses. El estudio de Rubio y colaboradores (2006) hace una evaluación de costo efectividad comparando inhibidores de la aromataasa (exemestane, letrozol y anastrozol) con tamoxifen en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama operable. Los resultados favorecen el esquema con exemestane con el cual obtuvieron un costo de 50.801 euros

por año de vida ganado en un horizonte de tiempo de 10 años. No obstante, Eniu y colaboradores (2006), teniendo en cuenta los recursos limitados de los países subdesarrollados y a partir de la evidencia fuerte y débil de las terapias para cáncer de mama, proponen la estratificación de cuatro niveles de tratamiento para cada etapa de la enfermedad (básico, limitado, ampliado y máximo) en función de los recursos disponibles, en cada nivel se asume que todos los recursos para el nivel precedente están disponibles para todos los pacientes en la ciudad, región, país, etc., y de esta manera se avanza hasta el nivel máximo, considerando la contribución incremental de recursos a la obtención de resultados clínicos y combinando la efectividad con los tratamientos sensibles a los recursos disponibles.

REFERENCIAS

- Dunn, C., & Kean, S. (2006). Letrozol A pharmacoeconomic Review of its Use in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Pharmacoeconomics*, 24(5), 495-517.
- Eniu, A., Carlson, R., Aziz, Z., Bines, J., Hortobágyi, G., Senel, N., et al. (2006). Breast Cancer in Limited-Resource Countries: Treatment and Allocation of Resources. *The Breast Journal*, 12(1), S38-S56.
- Miller, D., Homan, SM. (1994). Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making*. 14: 52-58.
- Sachs, J. (2001). *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. . Repor of the Comission on Maroeconomics and Health. World Health Organization. Geneva.
- Skedgel, C., Rayson, D., Dewar, R., & Younis, T. (2007). Cost-utility of adjuvant hormone therapies for breast cancer in post-menopausal women: secuencial tamoxifen-exemestane and upfront anastrozole. *Breast Cancer Res Treat*, 101, 325-333.