



Análisis de impacto presupuestal de la Epirrubicina para el manejo de pacientes con cáncer gástrico en estadios resecables

Grupo desarrollador

Unión Temporal Instituto Nacional de Cancerología (INC) e Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS).

Autores

Giancarlo Buitrago

Andrés García

Oscar Andrés Gamboa

Nelly Astrid Moreno

Teófilo Lozano Apache

Carlos Adolfo Gamboa

Expertos clínicos

Milton Lombana (Oncólogo)

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

El impacto en carga de enfermedad de cáncer para el país se encuentra cobijado por la ley 1384 de 2010, en la cual se establecen acciones para el manejo integral del cáncer a través de la garantía por parte del Estado y de los actores que intervienen en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de la prestación de todos los servicios que se requieran para su tratamiento integral, rehabilitación y cuidado paliativo (1).

El cáncer gástrico es un problema importante de salud en el mundo pues es responsable del 10% de los nuevos casos de cáncer, y el 12% de las muertes relacionadas con cáncer en el mundo (2). La gran mayoría de estos pacientes son diagnosticados tardíamente y su sobrevivencia a 5 años es de aproximadamente entre un 10% a un 15% (3). En Colombia se ha reportado una incidencia mayor hacia la parte alta de las cordilleras y una correlación con la dieta de estas regiones. Para el país, entre 2002 y 2006 se estimó una incidencia de 4512 nuevos casos de cáncer gástrico según información recuperada del sitio web del Instituto Nacional de Cancerología.¹ Aunque se ha observado una disminución en la mortalidad por este tipo de cáncer en las últimas 3 décadas, éste persiste como la primera causa de muerte por cáncer en el país, siendo responsable del 15% de todas las muertes por cáncer, con una razón de masculinidad de 1,5 (4).

Si bien la tasa de supervivencia general para el cáncer gástrico a 5 años es del 23% (con un intervalo de confianza del 95% entre el 21 - 24%) para hombres y mujeres combinados, la tasa de supervivencia a 5 años es mayor (alrededor de 75%) para los pacientes que, al momento de ser diagnosticados, se encuentran en un estadio temprano, con una enfermedad localizada y sin compromiso de los ganglios linfáticos regionales en quienes la enfermedad se maneja con un abordaje quirúrgico. Debido al cambio del pronóstico en este grupo de pacientes cuando la enfermedad progresa a los ganglios linfáticos, existe un creciente interés por encontrar intervenciones terapéuticas que lleven a mejorar los resultados del tratamiento para este grupo de pacientes.

Actualmente, la conclusión que se desprende de varios ensayos clínicos controlados y meta-análisis, es que en pacientes con cáncer gástrico en estadios resecable, adicional a la cirugía, todo paciente debe ser considerado para ser tratado con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (2), debido a que ha mostrado mayor efectividad en la supervivencia a 5 años, comparado con solo el manejo quirúrgico (5). El único esquema quimioterapéutico que ha demostrado efectividad en esta indicación, es un esquema

¹ Enlace del sitio web <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=1&conID=790&pagID=1303>

basado en Epirrubicina (un agente citotóxico de la familia de las antraciclinas). Para la presente evaluación se pone a consideración la Epirrubicina, medicamento base del esquema neoadyuvante o adyuvante en cáncer gástrico.

Es importante destacar que la Epirrubicina, también se utiliza en diferentes esquemas terapéuticos, que han mostrado efectividad en el manejo terapéutico de pacientes con cáncer gástrico en estadios avanzados y en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, la indicación sobre la cual se realiza el presente análisis de impacto al presupuesto es la relacionada con la indicación peri operatoria en pacientes con cáncer gástrico resecable.

El objetivo del presente análisis de impacto presupuestal, es el de estimar el esfuerzo financiero necesario para incluir la Epirrubicina, en nuestro sistema de salud, para el manejo peri operatorio con quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado, en el horizonte temporal establecido.

TRATAMIENTO ACTUAL

La utilización de epirrubicina como base del esquema de quimioterapia perioperatoria en pacientes con cáncer gástrico resecable no está incluida dentro del Plan Obligatorio de Salud de nuestro sistema. Esta indicación ha demostrado efectividad clínica comprobada y se encuentra presente en guías de práctica clínica internacionales; por último, esta indicación ha sido reportada como parte de la práctica clínica habitual, de acuerdo a lo expresado por expertos clínicos (3, 6).

En la actualidad, la mayoría de pacientes diagnosticados con Cáncer Gástrico en estadios tempranos en Colombia, reciben como tratamiento únicamente la intervención quirúrgica. Como se mencionó con anterioridad, existe numerosa evidencia tanto en estudios clínicos y meta-análisis como en guías de práctica clínica internacionales sobre el uso adicional de un esquema de terapia adyuvante adicional al tratamiento quirúrgico (2, 3, 6).

TECNOLOGÍA EVALUADA

Epirrubicina es un agente citotóxico de tipo antracicilina utilizado como quimioterapia para el cáncer. Este puede ser usado solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Es producido por Pfizer y comercializado bajo el nombre de

Ellence®, en presentaciones en viales de polipropileno que contienen 50 y 200 mg de hidrocliclorido de epirrubicina.

Hidrocliclorido de epirrubicina es el 4-epímero de doxorubicina y un derivado semisintético de doxorubicina. Su nombre químico es (8S- cis)-10-[(3-amino-2, 3,6-trideoxi- α -L-arabino-hexopiranosil) oxy]-7, 8, 9,10- tetrahidro6, 8,11-trihidroxi-8- (hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naphthacenediona hidrocliclorido².

Las dos antraciclinas usadas con mayor frecuencia, doxorubicina y epirrubicina, han constituido la columna vertebral de los diferentes regímenes de quimioterapia en el tratamiento de estudios clínicos en cáncer de mama temprano. Por décadas ha existido un gran interés en la optimización de los regímenes en combinación con antraciclinas. En 1980 en Estado Unidos se comenzó a usar Epirrubicina, sin embargo su uso fue retrasado por la FDA hasta 1999 en donde fue aprobado como tratamiento adyuvante de cáncer de mama. Actualmente la adición de taxanos y trastuzumab, así como la sobre expresión de HER 2, han mostrado mayor eficacia de la terapia sistémica en estudios que incluyen pacientes de alto riesgo (7).

Existe un riesgo mayor de cardiotoxicidad y leucemia secundaria, por el uso de antraciclinas. Siendo trastuzumab también cardiotóxico, el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes que han tomado antraciclinas, es aún mayor (8). Esta es la principal razón para promover el uso de regímenes basados en taxanos. Sin embargo el uso de regímenes que no son basados en antraciclinas, no ha sido muy efectivo en poblaciones de alto riesgo.

Se ha demostrado en el grupo de metástasis que epirrubicina es terapéuticamente equivalente a doxorubicina, pero tiene menor toxicidad, incluyendo toxicidad cardíaca y hematológica (9).

Epirrubicina ha demostrado efectividad en regímenes que la incluyen para el manejo de cáncer gástrico y esofágico avanzado. Principalmente la combinación 5-fluoracilo, epirrubicina y cisplatino, ha mostrado aumento de la supervivencia en esta población (10). Por último, el uso perioperativo de esta combinación ha demostrado efectividad en cáncer gastro esofágico (3).

² Información tomada de www.pfizerpro.com en octubre de 2013.

Otros usos de la tecnología incluyen cáncer de vejiga, cáncer de ovario y leucemias aunque su efectividad no ha sido concluyente (11).

Efectividad

La quimioterapia basada en Epirrubicina ha mostrado efectividad al aumentar la supervivencia a 5 años de estos pacientes. Específicamente el estudio MAGIC comparó el uso de una combinación de Epirrubicina, Cisplatino y 5-fluoracilo (ECF), 3 ciclos antes de la cirugía y 3 ciclos después de la cirugía, versus el tratamiento sólo quirúrgico. El grupo con quimioterapia perioperatoria mostró una mayor tasa de supervivencia global que el grupo con sólo la cirugía (HR para muerte, 0.75; IC95% 0.6-0.93 p=0.009, supervivencia a 5 años 36% vs 23%). Además se reportó mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (HR para progresión, 0.66: IC95% 0.53-0.81 p<0.0001). Las complicaciones debidas a la intervención quirúrgica, fueron similares en ambos grupos (3).

Seguridad

El desenlace de seguridad se presenta en dos niveles, efectos adversos asociados al esquema global de quimioterapia y efectos adversos asociados específicamente a la epirrubicina.

Eventos adversos asociados al esquema global de quimioterapia

En el estudio MAGIC, los eventos adversos reportados, relacionados con el esquema de quimioterapia, no difieren de los reportados en los esquemas utilizados para manejo de cáncer avanzado (3). La tabla 1, presenta el resumen de los principales eventos adversos encontrados en el estudio.

Tabla 1. Eventos adversos (grado 3 o 4) reportados en estudio MAGIC, relacionados con la quimioterapia. (ECF).

Efecto adverso (Grado 3 o 4)	Preoperatorio	Postoperatorio
	Número total (% de eventos encontrados)	Número total (% de eventos encontrados)
Hematológicos		
Granulocitopenia	53 (23.8)	37 (27.8)
Linfocitopenia	46 (19.9)	23 (16.9)
Leucopenia	27 (11.5)	15 (11.1)

Hemoglobinopatía	11 (4.7)	1 (0.7)
Trombocitopenia	1 (0.4)	4 (1.6)
Otras	1 (0.5)	2 (1.6)
No hematológicos		
Nausea	15 (6.4)	17 (12.3)
Vómito	13 (5.6)	14 (10.1)
Efectos neurológicos	9 (3.8)	3 (3.6)
Efectos cutáneos	8 (3.4)	2 (1.5)
Estomatitis	10 (4.3)	5 (3.6)
Diarrea	6 (2.6)	5 (3.6)

Fuente: (3)

La toxicidad del esquema ECF fue evaluada en un análisis interino de un ensayo clínico controlado. El objetivo fue evaluar la dosis óptima de capecitabina (X) y oxaliplatino (O) en esquemas basados con epirrubicina para manejo de cáncer gástrico. El estudio comparó el esquema básico ECF con EOF, ECX y EOX y a diferentes dosis. Se observan menores eventos adversos en los esquemas basados en X y O, y no se encuentran diferencias en eficacia (12).

Eventos adversos asociados específicamente al uso de epirrubicina

Probablemente el evento adverso más relevante relacionado con del uso de antraciclinas es el daño cardíaco (13, 14). El daño cardíaco ocasionado por el uso de antraciclinas, puede ser dividido en temprano y tardío. La cardiotoxicidad temprana se refiere a aquella que se desarrolla durante la terapia hasta el primer año de finalizada esta, la cardiotoxicidad tardía, se relaciona desde el primer año de finalizada la terapia en adelante (15). El riesgo de desarrollar falla cardíaca clínica 20 años después de la terapia con antraciclinas, en niños, ha sido estimado en 5.5% aproximadamente (16).

Existe un dilema clínico entre la efectividad de altas dosis de antraciclinas y la cardiotoxicidad. Diferentes estudios se han realizado para identificar agentes con menor cardiotoxicidad que doxorubicina, como daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina (17).

En 2010 se publica una revisión Cochrane para determinar la frecuencia de cardiotoxicidad de diferentes antraciclinas en el manejo de pacientes con cáncer. La revisión también presenta información de otros eventos diferentes a cardiotoxicidad, asociados con el uso de antraciclinas (18). Esta revisión incluye 5 ensayos clínicos que

comparan Epirrubicina y doxorubicina y evalúan la frecuencia de falla cardíaca. De estos 5, dos de ellos tienen tamaños de muestra suficientes, que permiten conocer la frecuencia de falla cardíaca por el uso de Epirrubicina, en pacientes con cáncer (sin embargo, son pacientes con cáncer de mama) (19, 20). La tabla 2 muestra los resultados de falla cardíaca y otros eventos, en estos dos estudios.

Tabla 2. Frecuencia de eventos adversos asociados al manejo con epirrubicina.

Estudio	Evento adverso	Numero	Frecuencia (%)
(20)	Falla cardíaca	127	0 (0)
	Leucopenia (Grado 3 o 4)	NR	NR
	Nausea – vómito (grado 3 o 4)	NR	NR
	Alopecia (grado 3 o 4)	127	38 (29.9%)
(19)	Falla cardíaca	250	1 (0.4%)
	Leucopenia (Grado 3 o 4)	250	23 (9.2%)
	Nausea – vómito (grado 3 o 4)	250	79 (31.6%)
	Alopecia (grado 3 o 4)	250	89 (35.6%)

Otros eventos adversos

Debido a que el comparador de la indicación perioperatoria es únicamente la cirugía y esta intervención es realizada en ambos grupos, como se describió en el estudio MAGIC, los efectos adversos relacionados con la cirugía se presentan con igual frecuencia para ambos grupos (3). Por lo tanto estos efectos no son descritos en este reporte.

Eventos generadores de costo

A continuación se describen todos los eventos que generan costos, debido al uso de Epirrubicina para manejo perioperatorio en pacientes con cáncer gástrico resecable. Los eventos generadores de gasto se presentan por diferentes motivos: i) eventos relacionados con la quimioterapia como tal, ii) eventos relacionados con seguimiento paraclínico debido a los posibles eventos adversos, iii) eventos relacionados con intervenciones que eviten los eventos adversos y iv) otros.

Eventos relacionados con la quimioterapia

El esquema que mostró efectividad y el cual está recomendado en las guías de práctica clínica, está compuesto de 3 ciclos pre operatorios y 3 ciclos post operatorios de una combinación de epirrubicina, 5-fluoracilo y cisplatino (6). Para cada ciclo se debe administrar Epirrubicina (IV) 50 mg/m² de superficie corporal en el día 1 del ciclo, cisplatino (IV) 60 mg/m² de superficie corporal en el día 1 del ciclo y 5-fluoracilo (200 mg/m²) todos los días por 21 días.

Eventos relacionados con seguimiento paraclínico debido a los posibles eventos adversos

Debido a los posibles eventos adversos ya presentados, se deben realizar pruebas basales y de seguimiento que permitan determinar algún evento adverso hematológico o cardíaco. Por lo tanto, se deben realizar pruebas de conteo celular hemático, función hepática y ecocardiograma.

Eventos relacionados con intervenciones que disminuyan los eventos adversos

Algunos medicamentos son usados para la prevención de la disminución del conteo celular o la aparición de emesis, estos son utilizados en la práctica clínica habitual.

INSUMOS Y MÉTODOS

Población objeto de análisis

La indicación para el uso de epirrubicina en el manejo de cáncer gástrico resecable, se da en el contexto del manejo perioperatorio, es decir utilizada antes y después de la cirugía. La indicación según la guía del año 2013 de la NCCN es el esquema con base en Epirrubicina, para manejo de quimioterapia perioperativa en pacientes con cáncer gástrico que incluye adenocarcinoma de la unión gastro esofágica (6).

Método de consulta de la información

Para definir la población objetivo en la evaluación de impacto de epirrubicina en pacientes con cáncer gástrico, se realizó la estimación de la incidencia a partir de los

datos de mortalidad reportados en el DANE y los datos del INC sobre el estadio al diagnóstico, para realizar la distribución de los casos estimados en los diferentes estadios de la enfermedad.

Otras fuentes consultadas para realizar estas estimaciones fueron: el registro poblacional de Cali, el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y GLOBOCAN. En los cálculos realizados se desestimaron como fuentes el Registro Poblacional de Cali, dado que las estadísticas son representativas de la ciudad, pero no del nivel nacional. SISPRO es una fuente que aún cuenta con un alto nivel de subregistro y deficiencias en la información dada la desarticulación de los Sistemas de Información de los actores (prestadores de servicio y entes gubernamentales) (21).

De GLOBOCAN, se toma la relación incidencia-mortalidad para la realización de los cálculos, más no sus datos de incidencia por rango de edad ya que se considera más preciso realizar los cálculos través de la mortalidad registrada por el DANE.

Guías de Práctica Clínica

Se revisó la guía de NCCN de cáncer gástrico para identificar las recomendaciones de la epirrubicina en el tratamiento de esta enfermedad (6).

Revisión de la literatura especializada

Se usó la información de estadios clínicos al diagnóstico reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 3. Tabla de hallazgos

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Anuario Estadístico 2010 (22)	Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01-Nov-2013]	Instituto Nacional de Cancerología	Registro institucional de cáncer: Porcentaje de tumores de estómago estadios I-IIA - 18,5%- Porcentaje de tumores de estómago estadios IIB-IV -80%-

Estimación de población en SISPRO

Cáncer Gástrico

La base SISPRO fue consultada para cáncer gastroesofágico (Código CIE 10 C 16) donde se registran 7.508 casos de cáncer gástrico en el año 2012 en SISPRO. En este dato corresponde a casos incidentes y prevalentes de la enfermedad, dado que se requieren estimar los casos incidentes en estadios I-IV de la enfermedad, que serían candidatos al uso de epirrubicina, se decidió estimar los casos a través de las muertes reportadas para cáncer gástrico en el año 2010.

Estimación de la incidencia en cáncer gástrico

Para calcular la incidencia del cáncer gástrico en Colombia se realizó una estimación global de esta para cada sexo y grupo de edad. Dicha estimación se basó en las estimaciones de incidencia y mortalidad reportadas por GLOBOCAN 2008 (23) y la mortalidad reportada por los registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el año 2010, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte. Para obtener las estimaciones de incidencia para cada sexo se siguieron los siguientes pasos:

1. Estimación de la mortalidad para el año 2015: Se actualizó la tasa de mortalidad con base en el drift, δ (24), así:

$$M_{ij} = M_{ik} \exp((j - k)\delta)$$

Con:

M_{ij} : la mortalidad por cáncer gástrico estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ik} : la mortalidad por cáncer gástrico estimada para el grupo de edad i en el año k

$$\begin{aligned}\delta_{\text{Hombres}} &= -0.0181 \\ \delta_{\text{Mujeres}} &= -0.027\end{aligned}$$

Luego la estimación de la mortalidad de hombres para el año 2015 con base en la mortalidad del año 2010 estaría dada por:

$$M_{i2015(Hombres)} = M_{i2010} \exp(5\delta_{Hombres})$$

Y la de mujeres por:

$$M_{i2015(Mujeres)} = M_{i2010} \exp(5\delta_{Mujeres})$$

2. Estimación de la incidencia para cada grupo de edad: Está dada por:

$$I_{ijk} = \frac{I_{Gik}}{M_{Gik}} M_{ijk}$$

Con:

I_{ijk} : La incidencia de cáncer gástrico estimada para el sexo k en el grupo de edad i durante el año j .

M_{ijk} : La mortalidad por cáncer gástrico estimada para el sexo k en el grupo de edad i durante el año j .

I_{Gik} : La incidencia de cáncer gástrico reportada para el sexo k en el grupo de edad i .

M_{Gik} : La mortalidad por cáncer gástrico reportada para el sexo k en el grupo de edad i .

Del total de casos estimados se calcularon los casos en estadio I-IIA en los cuales estaría indicada la tecnología en evaluación

Casos estadios I-IIA= Total de casos*porcentaje de casos estadios I-IIA al diagnóstico

Decisión

Al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (25), se decidió estimar los casos a partir de las muertes reportadas por el DANE para el año 2010, a pesar de contar con información reportada por GLOBOCAN 2008 (23) y el registro poblacional de cáncer de Cali (Universidad del Valle). Debido a que los datos de GLOBOCAN se estiman a partir de la información reportada por el registro de Cali y este solo incluye información de su área de influencia y no de todo el país, el grupo considero que los casos estimados a partir de la mortalidad dan una aproximación más cercana a la incidencia de la enfermedad en el país.

La información de SISPRO, incluye casos prevalentes e incidentes en diferentes estadios de la enfermedad, lo cual no permite identificar la población en la cual estaría indicado el uso de la epirubicina y por tal razón no se usa esta fuente de información en la estimación de los casos. La estimación preliminar se puede observar en la tabla 4.

Tabla 4. Casos de cáncer de estómago estadio I-IIA.

Edad	Población hombres	Población mujeres	Tasa incidencia por 100.000 hombres	Tasa incidencia por 100.000 mujeres	Casos (I-IIA)
15-24	1.796.830	1.918.089	0,170182266	0,23603069	1
25-29	1.624.909	1.763.566	1,347651793	1,3970228	9
30-34	1.554.382	1.702.018	3,411925972	3,14598745	20
35-39	1.336.307	1.482.559	5,442631475	4,4704831	26
40-44	1.281.517	1.421.671	8,295659252	7,1409837	38
45-49	1.244.390	1.389.889	14,68839782	8,46389579	56
50-54	1.117.370	1.254.833	27,37448152	12,3114092	85
55-59	893.740	1.019.510	40,40079759	15,1491948	95
60-64	715.923	801.375	54,66992297	22,2249914	105
65-69	542.397	609.476	87,65164405	34,0212225	126
70-74	417.248	480.749	127,6622111	52,6198863	145
75-79	296.111	367.915	160,4640709	74,5342602	139
80 +	345.273	474.870	209,7568044	124,946818	244

Fuente: (22)

Edad	Tasas de incidencia estadios I-IIA por 100.000 habitantes
15-24	0,23
25-29	0,27
30-34	0,61
35-39	0,92
40-44	1,41
45-49	2,13
50-54	3,58
55-59	4,97
60-64	6,92
65-69	10,94
70-74	16,15
75-79	20,93
80 +	29,75

Fuente: Elaboración propia

Tratamientos: en el país, la gran mayoría de cánceres gástricos en estadios resecables son manejados principalmente y en primera instancia por un cirujano, quien en pocas oportunidades remite el paciente a un oncólogo para realizar la terapia adyuvante/neoadyuvante peri quirúrgica. Las situaciones a comparar serían el método más común para el país en el abordaje de estos pacientes (cirugía) versus las indicaciones de terapia periquirúrgica que incluyen el tratamiento con 3 agentes, estos son, epirrubicina, 5-Fluouracilo y cisplatino y se aplican en un esquema de 3 quimioterapias (con los 3 agentes mencionados) antes de la cirugía y otras 3 sesiones después de la cirugía. Además, se realizan los correspondientes seguimientos y controles para vigilar la aparición de efectos adversos importantes.

En resumen, la inclusión de la tecnología (epirrubicina para ser usada como parte del protocolo de 3 agentes en terapia periquirúrgica – neoadyuvante/adyuvante) debe ser comparada con el escenario actual, que es usualmente la realización de la cirugía. Como la cirugía se da en los dos escenarios, los costos de esta intervención son anulados en la evaluación de impacto, por lo que la comparación será realizada entre epirrubicina y no hacer nada. A continuación se describen los procedimientos en los que hipotéticamente se incurriría directamente al decidir incluir esta nueva tecnología.

1. Consulta inicial
 - a. Consulta con oncología
 - b. Pruebas de laboratorio clínico iniciales
 - i. ALT
 - ii. AST
 - iii. Bilirrubinas
 - iv. Creatinina
 - v. Cuadro hemático
 - c. Estudios imagenológicos
 - i. Ecocardiograma cuyo propósito es servir como línea de base para evaluar falla cardiaca como posible efecto secundario de esta tecnología.
2. Tratamiento de quimioterapia
 - a. Consulta de oncología: se realizan un total de 6 consultas de acuerdo al protocolo (3 pre y 3 postquirúrgicas)
 - b. Pruebas de laboratorio clínico
 - i. AST (6)
 - ii. ALT (4)

- iii. Bilirrubinas (4)
- iv. Creatinina(4)
- v. Cuadro hemático (4)
- c. Estudios imagenológicos.
 - i. Ecocardiograma (1)
- d. Esquema de quimioterapia
 - i. Epirrubicina (50 mg por m² de superficie corporal) en cada primer día del ciclo para un total de 6 + 5-fluorouracilo (200 mg/m² de superficie corporal) diario por 21 días + Cisplatino (60 mg/m² de superficie corporal) en cada primer día del ciclo, para un total de 6.
- e. Otros medicamentos usados
 - i. Dexametasona, ampollas por 12 mg para un total de 18
 - ii. Ondansetron ampollas por 32 mg. Para un total de 24

La Epirrubicina en el país se encuentra registrada con la siguiente información en el INVIMA.

ATC: L01DB03

Nombre comercial: Epilem® RU Solución inyectable, farmorubicina® solución inyectable, Epirrubicin®

Registro sanitario: INVIMA 2005M-0004779, INVIMA 2008M-010231-R1, INVIMA 2008M-0007999, INVIMA 2008M-0007933.

Grupo farmacológico:

Presentación: frasco vial de 10mg/5mL, frasco vial de 50mg/25mL, polvo liofilizado para reconstruir solución 50mg

Dosis: 50mg/m² de superficie corporal cada día 1 de cada ciclo de quimioterapia (3 antes y 3 después de la intervención quirúrgica).

Vía de administración: intravenosa.

Horizonte temporal

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1

Perspectiva

La perspectiva utilizada fue el tercer pagador (SGSSS), donde se analizan los costos directos en los que incurre el Sistema de Salud dado el objetivo del estudio de impacto.

Costos y Métodos de costeo

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT (26, 27).
- SISMED 2012 para medicamentos (28).
- Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación

Se estimaron los costos de Epirubicina asociados al uso como terapia peri operatoria en cáncer gástrico reseccable. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron la guía del NCCN en cáncer gástrico y los protocolos de manejo del Instituto Nacional de Cancerología, así como la opinión de expertos clínicos en el área de oncología (6, 29).

Cantidad y frecuencia de uso

La estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó como fuente de información la "Guía de Práctica Clínica para el manejo de cáncer gástrico" y la opinión de expertos en los casos donde no se contaba con información en la GPC (6).

Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% y SOAT para los procedimientos (26, 27). La información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos (28). En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los costos de los eventos adversos reportados en las GPC utilizadas fueron actualizados a 2012 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE.

A continuación se presenta el procesamiento realizado con cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001 + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT (26, 27). El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costo de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT (26, 27).

Base SISMED

La metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (28).

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N = total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

A continuación se presentan los resultados correspondientes a los costos de implementar el esquema ECF. Se incluyen todos los paraclínicos que se requieren para hacer seguimiento, así como los costos de la terapia misma. Estos resultados se presentan en las tablas 5 a 8.

Tabla 5. Consulta inicial - exámenes basales.

Descripción	Frecuencia	Precio máximo	Precio mínimo	Valor medio	Fuente
Consulta de oncología	1	34,000	12,510	16,263	Fuente común, Manual ISS 2001+30%; SOAT (26, 27)
AST	1	17,100	4,530	5,889	
ALT	1	17,100	4,530	5,889	
Bilirrubinas	1	6,900	5,025	6,533	
Creatinina	1	9,400	3,095	4,024	
Cuadro hemático	1	16,300	10,270	13,351	
Ecocardiograma	1	144,800	63,210	82,173	
TOTAL		\$245,600	\$103,170	\$134,122	

Tabla 6. Exámenes de seguimiento durante la aplicación de la quimioterapia.

Descripción	Frecuencia	Precio máximo	Precio mínimo	Valor medio	Fuente
Consulta de oncología	6	34,000	12,510	16,263	Fuente común
AST	4	17,100	4,530	5,889	Manual
ALT	4	17,100	4,530	5,889	ISS
Bilirrubinas	4	6,900	5,025	6,533	2001+30

Creatinina	4	9,400	3,095	4,024	%; SOAT
Cuadro hemático	4	16,300	10,270	13,351	(26, 27)
Ecocardiograma	1	144,800	63,210	82,173	
TOTAL		\$ 616,000	\$ 248,070	\$322,495	

Tabla 7. Costos antieméticos.

Descripción	Frecuencia	Precio máximo	Precio mínimo	Valor medio	Fuente
Dexametasona ampollas 12 mg. Día 1	18	13,442	5,398	5,398	SISME D 2012
Ondansetron ampollas 32 mg. Día 1	24	21,782	2,570	2,570	(28)
TOTAL		\$764,724	\$158,844	\$158,844	

Tabla 8. Costos esquema de quimioterapia.

Esquema 1	Base	Mínimo	Máximo
Epirrubicina	\$ 126.220,13	\$ 92.392,58	\$ 180.407,30
Cisplatino	\$ 34.039,62	\$ 25.287,13	\$ 64.213,01
Fluoracilo	\$ 89.893,23	\$ 74.340,00	\$ 145.383,00
Poliquimioterapia de alto riesgo	\$ 337.157,44	\$ 337.157,44	\$ 337.157,44
Insumos	\$ 267.315,96	\$ 267.315,96	\$ 267.315,96
TOTAL	\$ 854.626,37	\$ 796.493,10	\$ 994.476,71
Esquema 2			
Doxorrubicina	\$ 33.788,00	\$ 25.520,00	\$ 39.300,00
Cisplatino	\$ 34.039,62	\$ 25.287,13	\$ 64.213,01
Fluoracilo	\$ 89.893,23	\$ 74.340,00	\$ 145.383,00
Poliquimioterapia de alto riesgo	\$ 337.157,44	\$ 337.157,44	\$ 337.157,44
Insumos	\$ 267.315,96	\$ 267.315,96	\$ 267.315,96
TOTAL	\$ 762.194,24	\$ 729.620,52	\$ 853.369,41

MODELO:

Datos del modelo

La metodología usada para la estimación de la prevalencia e incidencia fue mencionada anteriormente. Para el modelo se utilizaron como consecuencias clínicas generadas en el caso de la indicación perioperatoria del esquema ECF, los eventos adversos asociados al

esquema de quimioterapia, y en el caso del manejo exclusivo con cirugía, el aumento en recaídas, de acuerdo a la diferencia en supervivencia libre de enfermedad a un año mostrada en el estudio MAGIC (que fue de 11% mayor en el brazo de cirugía sin quimioterapia perioperatoria (3)).

En las tabla 9 y 10 se muestran las probabilidades de los eventos adversos asociados a las intervenciones en evaluación, los costos de los mismos y los costos asociados a las recaídas.

Tabla 9. Riesgos de eventos adversos para el esquema ECF.

Efectos Adversos Generales esquema ECF			
Tipo	Descripción	Frecuencia perioperatoria	Frecuencia postoperatoria
Hematológicos	Granulocitopenia	23.8%	27.8%
	Linfocitopenia	19.9%	16.9%
	Leucopenia	11.5%	11.1%
	Hemoglobinopatía	4.7%	0.7%
	Trombocitopenia	0.4%	1.6%
	Otras	0.5%	1.6%
No hematológicos	Nausea	6.4%	12.3%
	Vómito	5.6%	10.1%
	Efectos neurológicos	5.6%	10.1%
	Efectos cutáneos	3.4%	1.5%
	Estomatitis	4.3%	3.6%
	Diarrea	2.6%	3.6%

Fuente: (3)

Tabla 10. Costos del manejo de los eventos adversos

Evento adverso	Precio base	Precio mínimo	Precio máximo
Falla cardiaca	\$ 2.885.780,34	\$ 1.442.890,17	\$ 7.686.532,04
Leucopenia	\$ 4.591.080,00	\$ 3.672.864,00	\$ 5.509.296,00
Nausea	\$ 649.595,16	\$ 562.982,47	\$ 736.207,85

Escenarios

El mercado de las antraciclinas se construyó usando la información reportada por el SISMED de las unidades registradas para la epirrubicina. El cambio en la participación del mercado para el segundo y tercer año se estimó por opinión de expertos. Es importante notar que el uso de Epirrubicina está indicado en otros escenarios, por ejemplo, el uso para tratamiento de cáncer de seno o cáncer gástrico en estadio avanzado. Este informe responde a la solicitud de evaluación sólo para tratamiento neoadyuvante/adyuvante en el esquema perquirúrgico. La distribución de uso de la Epirrubicina como terapia neoadyuvante/adyuvante, corresponde a un porcentaje bajo en comparación a su uso en otras indicaciones. Se espera que el mercado tenga leves variaciones en los años subsiguientes.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la siguiente tabla, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un ahorro estimado de 118 a 178 millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Escenarios

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 20%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 30%
(\$ 118.773.592,07)	(\$ 178.160.388,11)

REFERENCIAS

1. Social MdSyP. Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la prevención integral del cáncer en Colombia. 2010; Available from: <http://web.presidencia.gov.co/leyes/2010/abril/ley138419042010.pdf>.
2. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2012 Jan;16(1):28-40.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
4. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: INC; 2010.
5. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010 May 5;303(17):1729-37.
6. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013 May 1;11(5):531-46.
7. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast Apr*;21(2):142-9.
8. Morris PG, Hudis CA. Trastuzumab-related cardiotoxicity following anthracycline-based adjuvant chemotherapy: how worried should we be? *J Clin Oncol* 2010 Jul 20;28(21):3407-10.
9. Findlay BP W-DC, Pritchard K, Group. amotBCDSGatSTDS. Epirubicin, as a single agent or in combination, for metastatic breast cancer practice guideline Report # 1e6. The Practice Guidelines Initiative Is Sponsored By: Cancer Care Ontario & the Ontario Ministry of Health and Long-term Care 2003.
10. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD004064.

11. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*2013;6:CD007414.
12. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer*2005 Jun 6;92(11):1976-83.
13. Bonadonna G, Monfardini S. Cardiac toxicity of daunorubicin. *Lancet*1969 Apr 19;1(7599):837.
14. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*1973 Aug;32(2):302-14.
15. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*1996 Jul 1;125(1):47-58.
16. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*2006 Dec;42(18):3191-8.
17. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol*1991;11(1):43-64.
18. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*2010(5):CD005006.
19. Ambrosini G, Balli M, Garusi G, Demicheli R, Jirillo A, Bonciarelli G, et al. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. *J Clin Oncol*1988 Jun;6(6):976-82.
20. FESG. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol*1988 Apr;6(4):679-88.

21. Bernal O FJ. Sistemas de información en el sector salud en Colombia. Rev Gerenc Polit Salud2011 Jul-Dic.
22. Cancerología. INd. Anuario Estadístico. INC; 2010 [cited 2010 Nov-2010]; Available from: www.cancer.gov.co.
23. IARC. Globocan. 2008 [cited 2013]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
24. Buitrago Reyes LA, Gamboa Garay, O. A., & Pinzón Flórez, C. E. Efectos de edad periodo y cohorte para la mortalidad por cáncer de mama, próstata, pulmón, cuello uterino y gástrico. Colombia, 1980 a 2009. Colombia, 1980 a 2009.2013.
25. Pineros M FJ, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. Salud Publica Mex2006;48(6):455-65.
26. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia2010 [cited 2013]; Available from: <http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010>.
27. ISS. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256. Colombia; 2001 [cited 2013]; Available from: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
28. SISMED. Tarifario SISMED. Colombia2012 [2013]; Available from: <http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/simed>.
29. INC. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. Legis SA, editor. Bogotá: INC; 2010.