



## **TESIS DOCTORAL**

**CONDICIONANTES DEL ACCESO AL MERCADO DE LAS TECNOLOGÍAS  
GENÉTICAS/GENÓMICAS.**

**La Evaluación Económica como ejemplo de criterio de decisión en la inclusión de  
Oncotype Dx®.**

An abstract, artistic background image. The top half shows a blurred, glowing DNA double helix structure. The middle section features a close-up of a computer keyboard with keys labeled '2 ABC' and '4 GHI'. The bottom half displays a complex, blue-toned pattern of concentric, overlapping lines, resembling a fingerprint or a data visualization. A dark blue horizontal bar is positioned above the author's name.

**OLIVER IBARRONDO OLAGÜENAGA**



---

# **CONDICIONANTES DEL ACCESO AL MERCADO DE LAS TECNOLOGÍAS GENÉTICAS/GENÓMICAS.**

Evaluación económica como ejemplo de criterio de decisión en la inclusión de  
Oncotype Dx®.

---

OLIVER IBARRONDO OLAGÜENAGA

Directores:

Dr. FREDERICK FREUNDLICH

Dr. JAVIER MAR MEDINA



Tesis para la obtención del título de:  
Doctor por Mondragon Unibertsitatea

Departamento de Estrategias Avanzadas en Gestión Empresarial  
Mondragon Unibertsitatea  
Septiembre 2017



Para

Mi marido Gerardo por ser mi apoyo en la vida, haber entendido mi necesidad de llevar a cabo este proyecto y no dejar que desistiera.

Mis hijos Erik y Bruce porque me han regalado su tiempo cuando eran ellos quienes lo necesitaban.



## AGRADECIMIENTOS.

*“Bertso honekin oroitzapenak  
eragiten dit zirrara,  
garai horretan erantzuna zen  
irrifar edo algara.  
Urteak dira irten ginela  
emakumeok plazara  
lehen anekdota hutsa ginenak  
orain bertsolari gara.”  
Estitxu Arozena (Bertsolaria)*

El desarrollo de una tesis es un trabajo individual que en muchas ocasiones tiene que llevarse a cabo en solitario, pero su culminación creo que no es posible sin el apoyo de muchas personas. Por esa razón, una vez terminado el trabajo es el momento de agradecer a todas ellas su ayuda y apoyo, así como reconocer que este trabajo se ha logrado terminar gracias a ellos.

En primer lugar mi agradecimiento es para mis directores de tesis que me han apoyado y guiado a lo largo de todo este trayecto, el Dr. Frederick Freundlich y el Dr. Javier Mar. Fred, the development of this thesis has made me win a colleague as well as made us win a friend. Following this path has been possible thanks to your guidance, support and consolation in more than one moment of despair. Javier, mila esker emandako aukerarengatik, zure pazientzia eta adiskidetasunagatik mundu zoragarri hau adieraztean. Ez dakizu zelako influentzia handia eduki dozu nire bizitza profesionalaren azken erabakietan.

No puedo dejar de acordarme de la gran familia de “Enpresagintza”. Siempre he sentido cerca a los profesores y compañeros de administración y servicios, que no han ahorrado palabras de ánimo y apoyo a lo largo de esta complicada etapa. Entre ellos tengo que hacer un obligado reconociendo a los amigos de “galeras”. Nerea González, Maite Legarra, Berbizne Urzelai, Aitor Bediaga y Maite Anaya, juntos hemos compartido las asperezas y frustraciones de este camino y eso nos ha ayudado a que poco a poco vayamos logrando el objetivo marcado.

También quiero agradecer su apoyo de mis compañeros de la OSI Alto Deba (Mondragón) por estar a mi lado en esta etapa. Pero en especial a mis compañeros de la unidad de investigación, Arantzasu Arrospide, Igor Larrañaga y Myriam Soto. Hiruroi bakarrik eskaini ahal dizuet nire ezkerona zuen laguntza, etsipena eta oinarriengatik.

El reconocimiento y gratitud más sinceros a todos los participantes en la investigación. Tanto a los integrantes del área cualitativa como a las jefas de los servicios de oncología de los hospitales que me han abierto sus puertas. Sin la ayuda todos vosotros este trabajo nunca hubiese sido posible.

A lo largo de mis primeros pasos por este apasionante viaje también he contado con la aportación de muchos profesores, amigos y compañeros de diferentes universidades que han contribuido a mi crecimiento personal y profesional. Lograr esta meta también se la debo a todos ellos.

Los años pasados han hecho que la convivencia compartiendo un proyecto común haya forjado amistades más allá del trabajo. Del mismo modo, la dedicación personal invertida en

desarrollar esta tesis ha provocado que algunos amigos acaben siendo parte del proyecto. Por eso tengo que acordarme de algunas personas en especial. Nekane Morales, abentura hau batera hasi genuen eta askenean portura iritxi gara. Baina, zuk irabazi arren, irrikan espero dot hau beste pauso askoren bidai baten hasiera izatea. Sonia Pérez, tu serenidad, agudeza y gran capacidad de trabajo han hecho que ya hayas empezado a dar pasos muy firmes en este largo viaje, solo espero poder continuar siendo parte del mismo. And Seàn O'Connell, you know everything that I have to thank you, I hope have the opportunity to return the favor.

A todos mis amigos en la esfera más personal solo puedo deciros gracias. Gracias por comprender mis ausencias, por vuestro ánimo y entender que este proyecto era una parte importante de mi vida.

Por supuesto no puedo olvidarme de mi extensa, singular y fantástica familia. A mis padres, mis raíces en Orozko, mi familia adoptiva en Arrasate y mi familia extensiva en Hernani, eskerrik asko. En conjunto, habéis sido el apoyo y la fuerza para poder llegar a esta meta. Batik bat zu ama, beti izan zara nire eredua eta zuri esker lortu egin dot indarra honaino irizteko.

Azkenik, baina lehenak nire barnean, beharrezko oinarriak gogoratu behar ditut. Erik eta Bruce, beti izan duzue aita liburu artean, eta zuen denbora, indarra eta bultzakada oparitu didazue nire bidea egiteko. Bakarrik espero dot zuentzat eredu on bat izatea.

Gerar, zelan eskertu zuri guzti hau. Hasi beharreko bidai berria ondo saldu nizun ondorio guztiak asaldu barik. Hala eta guztiz ere nire enborra izan zara beti ez ahazteko gure bizitzaren gauza garrantzitsuak, lasaitasuna eta oreka ematen. Hemen ezin nintzen egongo zu gabe, horregatik lan hau zuria nirea bazain beste da.

Eskerrik asko, guztioi, izendatuei eta beste askori nire gogoan zaudetenak.



## INDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
ACACE	Análisis de las curvas de aceptabilidad coste-efectividad.
ACE	Análisis coste-efectividad
AD	Arboles de decisión.
AIP	Análisis del impacto presupuestario
AUC	Área bajo la curva.
BNI	Beneficio neto incremental
CHT	Tratamiento con quimioterapia, del inglés "Chemotherapy treatment".
CM	Cáncer de mama.
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HER2/neu (+) o (-)	Expresión del protooncogen HER2/neu positiva o negativa.
HT	Tratamiento con hormonoterapia, del inglés "Hormonal treatment".
ICER	Relación coste-efectividad incremental.
IO	Investigación operativa.
IS	Muestreo individual.
Ki67	Indicador de la tasa de crecimiento celular Ki67.
MM	Modelos de Markov.
N-	Ganglios linfáticos afectados.
NO	Ganglios linfáticos negativos.
RE	Presencia de receptores de estrógenos
RH	Receptores hormonales.
RP	Presencia de receptores de progesterona.
RS	Riesgo de recurrencia, del inglés Recurrence Score.
SD	System dynamics o dinámica de sistemas.
SED	Simulación de eventos discretos.
TG(s)	Tecnología(s) analítica(s) basada(s) en técnicas genéticas/genómicas.
TMG(s)	Test multigénico(s).
VEIP o EVPI	Valor esperado de la información perfecta



## ABSTRACT.

La presente tesis doctoral aborda el análisis de las dificultades que presentan los test y tecnologías genéticas para lograr su incorporación a las carteras asistenciales sanitarias. A la luz de la relevancia del precio y la evaluación económica como criterios de decisión se estableció el análisis de la incorporación del test multigénico Oncotype Dx® a la cartera del Servicio Vasco de Salud (Osakidetza). La determinación de los factores condicionantes de mercado se abordó desde una perspectiva fenomenológica contando con el punto de vista de 19 participantes pertenecientes a 5 *stakeholders* relacionados con el desarrollo, incorporación clínica y uso de estas tecnologías. El ámbito profesional del conjunto de participantes estaba relacionado con el País Vasco. Al mismo tiempo la evaluación económica del test multigénico se determinó en el contexto sanitario de Osakidetza. La caracterización de la población se estableció a partir del análisis del registro de tratamientos de un conjunto de 401 pacientes de cáncer de mama en estadio temprano que cumplían los criterios para ser analizados con el test multigénico. Los resultados establecieron que el uso de las tecnologías basadas en el conocimiento genético es escaso y se encuentra centrado en determinadas áreas sanitarias como la oncología, a pesar de que mantienen una implantación sanitaria progresiva. No obstante, los resultados de los análisis abordados dieron lugar a cinco conclusiones principales.

La formación de los profesionales relacionados con el uso y aplicación de las tecnologías condiciona su desarrollo. El incremento de la formación básica de los clínicos en genética no implica una transformación de roles profesionales. La colaboración entre diferentes áreas de conocimiento requiere de elementos de comunicación conceptualmente similares. El cambio formativo constituye un elemento primordial para el comienzo de procesos colaborativos. Los cambios en la formación deben producirse tanto en clínicos como biotecnólogos con un objetivo comunicativo común.

La legislación que regula el acceso al mercado de las tecnologías y test genéticos/genómicos es un aspecto limitante. La regulación de las áreas de investigación y la validación sanitaria de las nuevas tecnologías deben modificarse atendiendo a las características propias de las técnicas genéticas. En particular, los cambios legislativos son relevantes en la validación de test genéticos asociados a fármacos. Con respecto a los test genómicos con funciones analíticas se establece la necesidad de cambios legislativos que controlen su acceso al mercado. Los servicios *Direct-to-consumer* de estas tecnologías requieren de un alto control normativo respecto a la custodia de los datos. Así como la necesidad de supervisión clínica para la comunicación a los usuarios de una información tan sensible.

Los criterios para la decisión sobre la incorporación a las carteras de servicios de nuevas tecnologías se centran en el control del coste, por lo que el precio constituye un aspecto muy relevante. No obstante, la consideración del precio debe estar condicionada por los beneficios en salud aportados por la sustitución tecnológica. Los criterios de evaluación considerados por los decisores, como centros hospitalarios, compañías aseguradores de salud o instituciones gubernamentales, son muy relevantes para la industria y el desarrollo de las tecnologías con base genética. La disposición de evaluaciones económicas por parte de la industria permite conocer y mejorar las posiciones competitivas. Además, la condición como prescriptor de la

industria se refuerza a través del uso de evaluaciones económicas en la presentación de nuevas tecnologías.

La consideración de un test específico como Oncotype Dx<sup>®</sup> confirmó que la inclusión del test en la cartera de servicios produce un incremento en los costes de tratamiento por paciente. El negativo impacto sobre el presupuesto se estableció al utilizar un enfoque sanitario. La nueva tecnología conduce a una relevante reducción en el número de pacientes a los que se prescribe quimioterapia durante el tratamiento del cáncer de mama. La adopción de una perspectiva más social e incluir el coste de la pérdida de productividad invierte el impacto sobre el presupuesto.

Finalmente, el análisis económico de la nueva tecnología también demostró que la incorporación del test multigénico es coste-efectiva, arrojando un ratio coste-efectividad incremental (ICER) inferior al umbral de aceptabilidad de 30.000 €/QALY. La consideración de los costes de pérdida de productividad da lugar a que el test sea dominante frente a los criterios histoquímicos con los que se comparó. Además, la consideración de una modificación en los criterios de discriminación de pacientes discutida en la literatura también era coste efectiva, con una reducción en el ICER respecto a los criterios histoquímicos. La modificación de los criterios de clasificación del test Oncotype Dx<sup>®</sup> es dominante desde el enfoque sanitario del Sistema Vasco de Salud.

## LABURPENA.

Doktoretza tesi honetan test eta teknologia genetikoak aurkezten duten osasun karteran sartzeko zailtasunak aztertzen dira. Balioa eta ebaluaketa ekonomikoak ebazpide bezala hartzeko erabakiak duen garrantzia ikusita, Oncotype Dx® test multigenikoaren analisia sustatu zen osasun zerbitzuetako zerrendetan gehitea. Merkatuaren gaineko faktoreak ikertu ziren fenomenologiaren ikuspuntutik 5 stakeholderreko 19 partaideen iritzia kontuan edukita. *Stakeholderrak* teknologiaren garapenarekin, osasun zerbitzutan sartzeko erabakiekin eta erabilerarekin erlazionatuta zeuden. Partaide taldearen profesional eremua Euskadirekin erlazionatuta zegoen. Aldi berean, test multigenikoaren ebaluaketa ekonomikoa Osakidetzako osasun kontestuan zehaztu egin zen. Populazioaren ezaugarriak ezarri ziren test multigenikoarekin aztertuak izateko baldintzak bete zituzten goiz estadio bular minbiziko 401 gaixoen erregistroak analizatuta. Emaitzak argitaratu zuten ezagutza genetikoan oinarrituta dauden teknologien erabilera txikia dela, eta minbizia bezalako osasun arlo zehatzetan kokatuta dago, etengabeko ezarkuntza adierazten badute ere. Dena dela, heldutako analisien emaitzak bost ondorio nagusiei bide eman zieten.

Teknologien erabilera eta aplikazioarekin erlazionatutako profesionalen heziketa eragina dauka beraien garapenarekin. Medikuen heziketaren areagotzea genetikan ez du esan nahi beren rol profesionalak aldatu behar dituztela. Ezagutzaren arlo desberdinen kolaborazioak komunikazioan kontzeptuzko elementu antzekoak behar ditu. Formakuntzaren aldaketa beharrezko elementu da kolaborazio prozesuak hasteko. Heziketa aldaketa hau medikuen eta bioteknologoen komunikazio bateratu bat lortzeko balio behar du.

Teknologia eta test genetiko/genomikoen merkatu sarrera arautzen duten legeak oztopatu egiten dute. Ikerketa arloen eta osasun Teknologi berrien erregulatzen duten legeak aldatu behar dute teknika genetikoaren ezaugarriei aintzat edukita. Batez ere, test genetikoak medikamentuekin bat eginda dauden balidazio prozesuen lege aldaketak nabarmengarriak dira. Test genetikoak funtzio analitikoak buruz ezartzen da lege aldaketa bat merkatu sarrera kontrolpean jartzeko. Teknologi hauen *Direct-to-consumer* zerbitzuak ikuskapen normatibo handi bat behar dute datuen zaintzarako. Baita ere medikuen ikuspenaren beharra erabiltzaileei horrelako informazio sentikor baten komunikazioa egiteko.

Teknologia berrien osasun karteretan barneratzeko erabakiak hartzeko ebazpideak balioaren kontrolean zentratuta daude, horregatik prezioak alde garrantzitsu bat osatzen du. Hala ere, prezioaren hausnarketa aldaketa teknologikoaren bidez lortzen den osasun onurari baldintzatuta dago. Kontuan hartutako jarraibideak erabakiak hartzen duten kudeatzaileengatik oso garrantzitsuak dira industriarentzat eta base genetikoaren duten teknologien garapenerako. Ebaluaketa ekonomikoaren prestakuntza industriaren aldetik posizio kompetitiboak ezagutu eta hobetzea bideratzen ditu. Gainera, teknologia berrien aurkezpenetan ebaluaketa ekonomikoaren erabilera indartzen du industriaren preskriptore bezalako gaitasuna.

Oncotype Dx bezalako test espezifiko baten hausnarketak egiaztatu zuen testaren sarrera osasun zerbitzuen karteran kostuen handiagotze bat eragiten duela paziente bakoitzaren

tratamenduan. Ondorio negatiboak aurrekontuetan adierazi ziren osasun ikuspuntua erabilia. Teknologia berriak bular minbiziaren tratamenduan kimioterapia agintzen zaien paziente kopuru handi baten beheraldi bideratzen du. Ikuspuntu sozial bat hartuta eta produktibitate galeren kostea kontuan hartuta aurrekontuen gan duen efektua adierazten da.

Azkenik, teknologia berriaren analisi ekonomikoak baieztatu zuen test multigenikoaren gaineratzea koste-efektiboa dela ere bai, ratio koste-efektibitate handitzea (ICER) 30.000 €/QALY hastapenaren baino gutxiagoa izanik. Produktibitate galeraren balioa kontuan hartuta testa nagusitzen da ebazpide histokimikoekin konparaketa egiterakoan. Gainera, literaturan eztabaidatzen diren pazienteak desberdintzeko ebazpideen aldaketa kontuan hartuta testa koste-efektiboa da, ICER-aren murrizketa bat lortzeko ebazpide histokimikoekin aurrean. Oncotype Dx<sup>®</sup>-en sailkaketa ebazpideen aldaketa nagusia da Euskadiko Osasun Sistemaren ikuspuntutik.

## ABSTRACT.

This dissertation addresses the analysis of the difficulties presented by genetic technologies and genomic tests and to achieve their incorporation into health care portfolios. Given that the price and economic evaluation as decision criteria are very relevant, the analysis of the incorporation of the multigenic test Oncotype Dx © into the portfolio of the Basque Health Service (Osakidetza) was established. The determination of market conditioning factors was dealt with a phenomenological perspective from the view of 19 participants belonging to 5 stakeholders related to the development, clinical incorporation and use of these technologies. The professional scope of the group of participants was related to the Basque Country. At the same time the economic evaluation of the multigenic test was determined in the Osakidetza health context. The characterization of the population was established from the treatment registry analysis of 401 patients with early stage breast cancer that fulfilled the criteria to be analyzed with the multigenic test. The results established that the use of new technologies based on genetic knowledge is scarce and focused on certain health areas such as oncology, despite the fact that they maintain a progressive sanitary implantation. However, the analysis results achieved five main conclusions.

The training of professionals related to the use and application of technologies conditions their development. Increasing the clinicians' basic training in genetics does not imply a transformation of professional roles. Collaboration between different knowledge areas requires conceptually similar elements of communication. The educational change constitutes a primordial element for the beginning of collaborative processes. Changes in training must occur in both clinicians and biotechnologists with a common communicative goal.

The market access legislation for genetic / genomic technologies and tests is a limiting aspect. The regulation of research areas and the sanitary validation of new technologies must be modified according to the characteristics of genetic techniques. In particular, legislative changes are relevant in the validation of drug-related genetic tests. The need for legislative changes was confirmed respect to genomic tests with analytical functions too. The *Direct-to-consumer* services of these technologies require a high level of regulatory control over the data safekeeping. As well as the need for clinical supervision for users communication of such sensitive health information.

The criteria for the decision on the services portfolio incorporation of new technologies are centered in the control of the cost, therefore the price constitutes a very relevant aspect. However, the consideration of the price must be conditioned by the health benefits provided by the technological substitution. The evaluation criteria used by decision makers are very relevant for the industry and the genetically based technologies development. The provision of economic assessments by the industry allows to know and improve competitive positions. In addition, the status as prescriber of the industry is reinforced through the use of economic assessments in the presentation of new technologies.

A specific test consideration such as Oncotype Dx © confirmed that the inclusion of the test in the service portfolio leads to an increase in treatment costs per patient. The negative budget

impact was established when using a health approach. The new technology leads to a significant reduction in the number of patients who are prescribed chemo during the treatment of breast cancer. Including the cost of lost productivity will reverse the impact on the budget, taking a social perspective.

Finally, the economic analysis of the new technology also demonstrated that the incorporation of the multigenic test is cost-effective, result in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) below of € 30,000 / QALY as acceptability threshold. The consideration of productivity loss costs results in the test dominant position compared to the histochemical criteria. In addition, the patient differentiation criteria change, discussed in the literature, was also cost effective, with an ICER reduction regarding histochemical criteria. The modification of the classification criteria of Oncotype Dx © test is dominant from the Basque Health System health approach.



# INDICE DE CONTENIDOS

1.	ANTECEDENTES Y OBJETIVOS PRÁCTICOS Y CIENTÍFICOS .....	29
2.	REVISIÓN DE LA LITERATURA .....	39
2.1.	LA GESTIÓN ESTRATÉGICA DE <i>STAKEHOLDERS</i> Y <i>ORIENTACIÓN AL MERCADO</i> . .....	42
2.1.1.	<i>ENFOQUE DE LA GESTIÓN ESTRATÉGICA PLANTEADO POR LA TEORÍA DE LOS STAKEHOLDERS</i> . .....	43
2.1.2.	<i>VENTAJAS COMPETITIVAS</i> . .....	48
2.2.	<i>ORIENTACIÓN AL MERCADO DE LAS ORGANIZACIONES</i> . .....	50
2.2.1.	<i>LANZAMIENTO DE NUEVOS PRODUCTOS</i> . .....	58
2.3.	<i>CÁNCER DE MAMA</i> . .....	62
2.3.1.	<i>CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA</i> . .....	64
2.3.2.	<i>CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA</i> . .....	69
2.3.3.	<i>CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO</i> . .....	71
2.3.4.	<i>TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO</i> . .....	74
2.3.5.	<i>ONCOTYPE Dx®</i> . .....	80
2.4.	<i>EVALUACIONES ECONÓMICAS</i> . .....	86
2.4.1.	<i>COSTES DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS</i> . .....	92
2.4.2.	<i>BENEFICIO DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS</i> . .....	95
2.4.3.	<i>ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD</i> . .....	101
2.4.3.1.	DESARROLLO DE MODELOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA COSTE-EFECTIVIDAD. ....	104
2.4.3.2.	TAXONOMÍA Y ELECCIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE MODELIZACIÓN. ....	109
2.4.3.3.	MÉTODOS DE MODELIZACIÓN HABITUALES. SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS. ....	119
2.4.4.	<i>ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO</i> . .....	123
3.	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	129
4.	MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN .....	133
4.1.	ENFOQUE FILOSÓFICO INTERPRETATIVO. ....	136
4.1.1.	<i>FENOMENOLOGÍA</i> . .....	137
4.1.2.	<i>FENOMENOLOGÍA PURA</i> . .....	139
4.1.3.	<i>FENOMENOLOGÍA HERMENÉUTICA</i> . .....	145
4.1.4.	<i>DIFERENCIAS ENTRE LOS DOS ENFOQUES FILOSÓFICOS</i> . .....	147
4.1.5.	<i>ELECCIÓN DE UNA CORRIENTE DE PENSAMIENTO</i> . .....	150
4.1.6.	<i>DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y SELECCIÓN DE PARTICIPANTES</i> . .....	152
4.1.7.	<i>RECOGIDA DE DATOS</i> . .....	156
4.1.8.	<i>PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS</i> . .....	159
4.1.9.	<i>VALIDACIÓN</i> . .....	162
4.2.	ENFOQUE FILOSÓFICO EXPLICATIVO. ....	163
4.2.1.	<i>IDENTIFICACIÓN DE STAKEHOLDERS Y FUENTES DE DATOS</i> . .....	163
4.2.1.1.	PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO PARA EL ACCESO A LOS DATOS. ....	164
4.2.2.	<i>HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO</i> . .....	165
4.2.3.	<i>DESCRIPCIÓN DE LAS VÍAS DE RECURSOS</i> . .....	167
4.2.4.	<i>ESTIMACIÓN DE COSTES</i> . .....	168
4.2.5.	<i>ESTIMACIÓN DE UTILIDADES</i> . .....	169
4.2.6.	<i>DESARROLLO DEL ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO</i> . .....	171
4.2.7.	<i>MODELIZACIÓN DEL ANÁLISIS COSTE EFECTIVIDAD</i> . .....	172
4.2.7.1.	PARÁMETROS Y VARIABLES DEL MODELO. ....	173

4.2.7.2.	VALIDACIÓN DEL MODELO.....	177
4.2.7.3.	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO.....	177
<b>4.2.8.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>181</b>
4.2.8.1.	TABLAS DE CONTINGENCIA.....	181
4.2.8.2.	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	183
4.2.8.3.	CURVAS ROC.....	184
<b>4.2.9.</b>	<b>SOPORTE INFORMÁTICO.....</b>	<b>185</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>187</b>
<b>5.1.</b>	<b>ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS FACTORES QUE CONDICIONAN EL ACCESO AL MERCADO DE LAS TECNOLOGÍAS GENÓMICAS.....</b>	<b>189</b>
<b>5.1.1.</b>	<b>SITUACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EL MERCADO SANITARIO VASCO. GRADO DE ACEPTACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y USO.....</b>	<b>190</b>
<b>5.1.2.</b>	<b>FACTORES QUE AFECTAN A LA INCORPORACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS Y TEST GENÓMICOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA.....</b>	<b>196</b>
5.1.2.1.	LA FORMACIÓN DEL CUERPO SANITARIO.....	197
5.1.2.2.	LA REGULACIÓN GUBERNAMENTAL.....	202
5.1.2.3.	LOS PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR LA EVIDENCIA CLÍNICA DE LAS TGS.....	207
5.1.2.4.	CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA TOMA DE DECISIONES.....	210
<b>5.2.</b>	<b>EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TEST GENÓMICO <i>ONCOTYPE Dx</i>®.....</b>	<b>216</b>
<b>5.2.1.</b>	<b>ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO DE <i>ONCOTYPE Dx</i>®.....</b>	<b>216</b>
5.2.1.1.	DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.....	217
5.2.1.2.	ANÁLISIS DEL CAMBIO EN LA DECISIÓN.....	220
5.2.1.3.	VARIABLES RELEVANTES EN LA RECLASIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE.....	225
5.2.1.4.	ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	230
<b>5.2.2.</b>	<b>ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE <i>ONCOTYPE Dx</i>®.....</b>	<b>235</b>
5.2.2.1.	RESULTADOS DETERMINISTAS DEL ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD.....	236
5.2.2.2.	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO.....	244
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....</b>	<b>253</b>
<b>6.1.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>255</b>
<b>6.2.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>259</b>
<b>6.3.</b>	<b>LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>261</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>265</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>315</b>

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1. APORTACIONES DEL MODELO DE JAWORSKI Y KOHLI (1993), ADAPTADO DE (AGIRRE & REINARES, 2009).	55
TABLA 2. SEVERIDAD DE LOS CARCINOMAS DUCTALES INFILTRADOS.	66
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE TUMORES POR TAMAÑO Y AFECCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS.	69
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LA MICRO-METÁSTASIS LINFÁTICA.	71
TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE LA METÁSTASIS DISTAL.	71
TABLA 6. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA.	72
TABLA 7. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS TEST MULTIGÉNICOS MÁS UTILIZADOS EN LA TOMA DE DECISIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ADYUVANTE.	76
TABLA 8. REGÍMENES QUIMIOTERÁPICOS MÁS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CM EN ESTADIO TEMPRANO.	79
TABLA 9. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS ECONÓMICOS MÁS SIGNIFICATIVOS SOBRE ONCOTYPE Dx©.	84
TABLA 10. TIPOS DE MODELOS DE ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA EN RELACIÓN A SUS CARACTERÍSTICAS.	89
TABLA 11. CLASIFICACIÓN DE LOS COSTES ASOCIADOS A UNA INTERVENCIÓN.	94
TABLA 12. ADAPTACIÓN DE TABLA 1 "REVISED VERSION OF BRENNAN'S TAXONOMY OF MODEL STRUCTURES" DE BRIGGS ET AL. (2016).	111
TABLA 13. ADAPTACIÓN DE TABLA 2 "TWENTY EIGHT METHODS IDENTIFIED FOR THE SELECTION TOOL" EN JUN ET AL. (2011).	117
TABLA 14. RELACIÓN DE PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN CUALITATIVA.	154
TABLA 15. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CM DE LOS HOSPITALES PARTICIPANTES.	164
TABLA 16. COSTES UNITARIOS DE LOS REGÍMENES QUIMIOTERÁPICOS.	170
TABLA 17. UTILIDADES DE LAS DIFERENTES ETAPAS Y GRUPOS DE EDAD DE LOS PACIENTES CON CM EN ESTADIO TEMPRANO.	171
TABLA 18. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO DE SIMULACIÓN.	174
TABLA 19. RESUMEN DE DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO.	178
TABLA 20. EJEMPLO DE TABLA DE DOBLE ENTRADA CON LOS RESULTADOS DE UN DE UN CLASIFICADOR DADO.	185
TABLA 21. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ANALIZADA.	218
TABLA 22. DESCRIPCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ADYUVANTE PRE Y POST ANÁLISIS CON EL TEST MULTIGÉNICO.	220
TABLA 23. DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO EN EL DE TRATAMIENTO ADYUVANTE PRE Y POST ANÁLISIS CON EL TEST MULTIGÉNICO.	221
TABLA 24. RESUMEN DE LOS RESULTADOS PROSPECTIVOS SOBRE CAMBIO EN LA DECISIÓN TRAS EL USO DE ONCOTYPE Dx©. (ADAPTADO DE GLIGOROV ET AL. (2015)).	223
TABLA 25. DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO EN LOS CRITERIOS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE PRE Y POST ANÁLISIS CON ONCOTYPE Dx© (NUEVOS NIVELES DE CLASIFICACIÓN).	224
TABLA 26. PARÁMETROS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA QUE DETERMINA EL TRATAMIENTO QUIMIO-HORMONAL DEL TEST HISTOQUÍMICO.	226
TABLA 27. PARÁMETROS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA QUE DETERMINA EL TRATAMIENTO QUIMIO-HORMONAL CON ONCOTYPE Dx©.	228
TABLA 28. IMPACTO SOBRE EL PRESUPUESTO DESAGREGADO (USO DEL TEST MULTIGÉNICOS CON 3 NIVELES DE CLASIFICACIÓN).	231
TABLA 29. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO.	233
TABLA 30. IMPACTO SOBRE EL PRESUPUESTO DESAGREGADO (USO DEL TEST MULTIGÉNICOS CON 2 NIVELES DE CLASIFICACIÓN RS>25).	234
TABLA 31. COSTE Y BENEFICIO MEDIO POR PACIENTE BAJO EL ENFOQUE SANITARIO.	237
TABLA 32. COSTE Y BENEFICIO MEDIO POR PACIENTE BAJO EL ENFOQUE SOCIAL.	237

TABLA 33. COSTE Y BENEFICIO MEDIO POR PACIENTE BAJO EL ENFOQUE SANITARIO BAJO LOS NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL ONCOTYPE Dx©.....	238
TABLA 34. COSTE Y BENEFICIO MEDIO POR PACIENTE BAJO EL ENFOQUE SOCIAL BAJO LOS NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL ONCOTYPE Dx©.....	239
TABLA 35. RESULTADOS DEL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD CON RELACIÓN A LOS DIFERENTES MODELOS PROPUESTOS. ....	241
TABLA 36. RESULTADOS DEL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD COMPARATIVO ENTRE LOS CRITERIOS RS>25 Y RS>18 (COMPARADOR).....	243

# INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. MODELO DE ORIENTACIÓN AL MERCADO DE JAWORSKI Y KOHLI (1993), ADAPTACIÓN DE FIGURA 1 "ANTECEDENTS AND CONSEQUENCES OF MARKET ORIENTATION" DE JAWORSKI Y KOHLI (1993).....	53
FIGURA 2. MODELO DE ORIENTACIÓN AL MERCADO DE NARVER Y SLATER (1990), ADAPTACIÓN DE FIGURA 1 "MARKET ORIENTATION" DE NARVER Y SLATER (1990).....	57
FIGURA 3. ESQUEMA DE RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA CADA TIPO DE CARCINOMA DE MAMA.....	73
FIGURA 4. PRODUCCIÓN EN SERVICIOS DE SALUD, ADAPTACIÓN DE FIGURA 2 "PRINCIPALES ELEMENTOS A CONSIDERAR PARA DETERMINAR LA FUNCIÓN DE PRODUCCIÓN EN SERVICIOS DE SALUD" (TORO, 2001).....	93
FIGURA 5. PROCESO PARA LA MODELIZACIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS, ADAPTACIÓN DE FIGURA 2 "OVERVIEW OF CONCEPTUAL MODELING FRAMEWORK FOR PUBLIC HEALTH ECONOMIC MODELING" DE SQUIRES ET AL. (2016).....	108
FIGURA 6. SELECCIÓN DE TÉCNICA DE MODELIZACIÓN DE BARTON, ADAPTACIÓN DE FIGURA 8 "SELECTING AN APPROPRIATE MODEL TYPE" DE BARTON ET AL. (2004).....	110
FIGURA 7. SELECCIÓN DE TÉCNICA DE MODELIZACIÓN DE COOPER, ADAPTACIÓN DE FIGURA 5 "SCHEMATIC OF CHOICE OF MODEL TYPE FOR EVALUATING HEALTH CARE INTERVENTIONS" DE COOPER ET AL. (2004).....	113
FIGURA 8. SELECCIÓN DE TÉCNICA DE MODELIZACIÓN DE STAHL, ADAPTACIÓN DE FIGURA 1 "A DECISION ALGORITHM FOR CHOOSING A SIMULATION METHOD" DE STAHL. (2008).....	114
FIGURA 9. SELECCIÓN DE TÉCNICA DE MODELIZACIÓN DE MARSHALL, ADAPTACIÓN DE FIGURA 4 "HIGH-LEVEL SUMMARY OF CRITERIA FOR SELECTING A DYNAMIC SIMULATION MODELING METHOD" DE MARSHALL ET AL. (2015).....	116
FIGURA 10. SELECCIÓN DE TÉCNICA DE MODELIZACIÓN DE JUN, ADAPTACIÓN DE FIGURA 4 "METHOD SELECTION TOOL." DE JUN ET AL. (2011).....	118
FIGURA 11. EJEMPLO DE MODELO SED SOBRE PROCEDIMIENTO DE ADMISIÓN, TRIAJE Y ATENCIÓN EN UN SERVICIO DE URGENCIA.....	122
FIGURA 12. CONCEPTUALIZACIÓN DEL ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO, ADAPTACIÓN DE FIGURA 5 "REDEFINICIÓN DEL ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO" DE BROSA ET AL. (2005).....	126
FIGURA 13. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO, MODELO CONCEPTUAL.....	166
FIGURA 14. EJEMPLO DE DISTRIBUCIONES BETA PARA DIFERENTES PARÁMETROS.....	179
FIGURA 15. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA DISTRIBUCIÓN BETA PRESENTADA POR LA MUESTRA DE MUJERES.....	180
FIGURA 16. CAMBIO EN LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GANGLIOS LINFÁTICOS AFECTADOS.....	222
FIGURA 17. CURVAS ROC PARA PERFILES HISTOLÓGICOS BAJO CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS.....	226
FIGURA 18. CURVAS ROC PARA LOS MODELOS LOGÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN BAJO CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS.....	227
FIGURA 19. CURVAS ROC PARA PERFILES HISTOLÓGICOS BAJO LOS CRITERIOS DE ONCOTYPE Dx©.....	228
FIGURA 20. CURVAS ROC PARA LOS MODELOS LOGÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN PARA ONCOTYPE Dx©.....	229
FIGURA 21. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>18)/C. HISTOLÓGICOS RESPECTO A UN ENFOQUE SANITARIO (CON Y SIN DESCUENTO).....	245
FIGURA 22. DISPERSIÓN DE CENTROIDES DE LOS PLANOS COSTE-EFECTIVIDAD DEL CONJUNTO DE MODELOS.....	246
FIGURA 23. CURVA DE ACEPTABILIDAD PARA LA COMPARACIÓN DEL TMG (RS>18 Y RS>25) CON LOS CRITERIOS HISTOQUÍMICOS CON UN ENFOQUE SANITARIO.....	247
FIGURA 24. EVOLUCIÓN DEL BENEFICIO NETO EN DIFERENTES UMBRALES PARA LOS MODELOS TMG (RS>18 Y RS>25) /HISTOQUIMIA E INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95%.....	248
FIGURA 25. VALOR ESPERADO DE LA INFORMACIÓN PERFECTA POR PACIENTE Y GRUPO DE PACIENTES (MOD.I).....	250
FIGURA 26. VALOR ESPERADO DE LA INFORMACIÓN PERFECTA POR PACIENTE Y GRUPO DE PACIENTES (MOD.III).....	251



## INDICE DE ANEXOS

ANEXO I. GUION-PRESENTACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN A LOS PARTICIPANTES.....	317
ANEXO II. ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD (APLICADO EN LOS CASOS REQUERIDOS).....	319
ANEXO III. PROTOCOLO COMPLETO DE PREGUNTAS PARA GUIAR LA ENTREVISTA SEMI- ESTRUCTURADA. ....	321
ANEXO IV. AUTORIZACIÓN DEL CEIC PARA LLEVAR A CABO EL ESTUDIO RETROSPECTIVO. ....	331
ANEXO V. DETERMINACIÓN DE COSTES UNITARIOS. ....	333
<i>Anexo V.1. ESTIMACIÓN DE COSTES UNITARIOS DE LAS QUIMIOTERAPIAS.....</i>	<i>333</i>
<i>Anexo V.2. ESTIMACIÓN DEL COSTE DE QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL TEST. ....</i>	<i>335</i>
<i>Anexo V.3. ESTIMACIÓN DEL COSTE DE FÁRMACOS CONCOMITANTES A LAS QUIMIOTERAPIAS     ANTES Y DESPUÉS DEL USO DE ONCOTYPE Dx®.....</i>	<i>337</i>
<i>Anexo V.4. ESTIMACIÓN DEL COSTE DERIVADO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LAS     QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL USO DE ONCOTYPE Dx®.....</i>	<i>339</i>
<i>Anexo V.5. ESTIMACIÓN DE LOS COSTE DE PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD DERIVADO DE LAS     QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL USO DE ONCOTYPE Dx®.....</i>	<i>342</i>
ANEXO VI. DESCRIPCIÓN DEL CÁLCULO DE PARÁMETROS REQUERIDOS POR EL MODELO SE SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS. ....	345
<i>Anexo VI.1. ESTIMACIÓN DE FUNCIONES DE DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD DE LAS MUJERES PRE     Y POST MENOPAUSIA. ....</i>	<i>345</i>
Anexo VI.1.1. PACIENTES PRE-MENOPAUSIA. ....	347
Anexo VI.1.2. PACIENTES POST-MENOPAUSIA.....	348
<i>Anexo VI.2. ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE LA POBLACIÓN GENERAL,     FUNCIÓN DE GONPERTZ. ....</i>	<i>349</i>
<i>Anexo VI.3. AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE RECURRENCIA RESPECTO A LA     PROBABILIDAD PARCIAL A LARGO PLAZO (10 AÑOS). ....</i>	<i>352</i>
Anexo VI.3.1. CALIBRADO DE LA PROBABILIDAD DE RECURRENCIA EN LOS CASOS RS BAJO Y HORMONOTERAPIA. ....	352
Anexo VI.3.2. CALIBRADO DE LA PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS INTERMEDIO Y HORMONOTERAPIA. ....	353
Anexo VI.3.3. CALIBRADO DE LA PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA LOS CASOS DE RS ALTO Y HORMONOTERAPIA. ....	354
Anexo VI.3.4. CALIBRADO DE PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS BAJO Y QUIMIO + HORMONOTERAPIA. ....	355
Anexo VI.3.5. CALIBRADO DE PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS INTERMEDIO Y QUIMIO + HORMONOTERAPIA. ....	356
Anexo VI.3.6. CALIBRADO DE PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS ALTO Y QUIMIO + HORMONOTERAPIA. ....	357
ANEXO VII. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO. ....	365
<i>Anexo VII.1. CONJUNTO DE PLANOS COSTE-EFECTIVIDAD DEL ANÁLISIS PARAMÉTRICO. ..</i>	<i>365</i>
<i>Anexo VII.2. CURVAS DE ACEPTABILIDAD DE LOS MODELOS PROBABILÍSTICOS. ....</i>	<i>369</i>





## INDICE DE TABLAS DE ANEXOS

TABLA DE ANEXOS 1. COSTE UNITARIO DE CADA VIAL DE FÁRMACO PARA QUIMIOTERAPIA. ....	334
TABLA DE ANEXOS 2. TABLA RESUMEN DE UNIDADES DE COSTE DE CADA RÉGIMEN QUIMIOTERÁPICO.....	335
TABLA DE ANEXOS 3. COSTES UNITARIOS DE LOS RÉGIMENES QUIMIOTERÁPICOS.....	335
TABLA DE ANEXOS 4. CÁLCULO DE COSTES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON CRITERIOS ACTUALES. ....	336
TABLA DE ANEXOS 5. CÁLCULO DE COSTES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON LOS NUEVOS CRITERIOS DE CORTE.....	336
TABLA DE ANEXOS 6. CÁLCULO DE COSTES DEL TRATAMIENTO CONCOMITANTE A LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON CRITERIOS DE CORTE ACTUALES. ....	338
TABLA DE ANEXOS 7. CÁLCULO DE COSTES DEL TRATAMIENTO CONCOMITANTE A LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON NUEVOS CRITERIOS DE CORTE. ....	339
TABLA DE ANEXOS 8. PRECIO PONDERADO DEL INGRESO POR EFECTOS ADVERSOS. ....	340
TABLA DE ANEXOS 9. CÁLCULO DE COSTES DE LOS INGRESOS POR EFECTOS ADVERSOS A LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON LOS CRITERIOS ACTUALES. ....	341
TABLA DE ANEXOS 10. CÁLCULO DE COSTES DE LOS INGRESOS POR EFECTOS ADVERSOS A LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON LOS NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN. ....	342
TABLA DE ANEXOS 11. CÁLCULO DEL COSTE POR PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD DEBIDO A LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON LOS CRITERIOS ACTUALES. ....	343
TABLA DE ANEXOS 12. CÁLCULO DEL COSTE POR PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD DEBIDO A LA QUIMIOTERAPIA ANTES Y DESPUÉS DEL USO DEL TEST MULTIGÉNICO CON LOS NUEVOS CRITERIOS. ....	343
TABLA DE ANEXOS 13. AJUSTE DEL MODELO DE REGRESIÓN. DEFINICIÓN DE LA FUNCIÓN DE GOMPERTZ PARA DETERMINAR LA SUPERVIVENCIA EN POBLACIÓN GENERAL. ....	350
TABLA DE ANEXOS 14. MODELO DEL AJUSTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS- BAJO TRATADOS CON HORMONA.....	353
TABLA DE ANEXOS 15. MODELO DEL AJUSTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS- INTERMEDIO TRATADOS CON HORMONA.....	354
TABLA DE ANEXOS 16. MODELO DEL AJUSTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS- ALTO TRATADOS CON HORMONA. ....	355
TABLA DE ANEXOS 17. MODELO DEL AJUSTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS- BAJO TRATADOS CON QUIMIO + HORMONA.....	356
TABLA DE ANEXOS 18. MODELO DEL AJUSTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS- INTERMEDIO TRATADOS CON QUIMIO + HORMONA. ....	357
TABLA DE ANEXOS 19. MODELO DEL AJUSTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS- ALTO TRATADOS CON QUIMIO + HORMONA. ....	358



## INDICE DE FIGURAS DE ANEXOS

FIGURA DE ANEXOS 1. GRÁFICO CULLEN & FREY DE LAS POSIBLES DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD QUE AJUSTAN LA DISTRIBUCIONES DE EDAD DE LAS MUJERES PRE-MENOPAUSIA. ....	345
FIGURA DE ANEXOS 2. GRÁFICO CULLEN & FREY DE LAS POSIBLES DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD QUE AJUSTAN LA DISTRIBUCIONES DE EDAD DE LAS MUJERES POST- MENOPAUSIA.....	346
FIGURA DE ANEXOS 3. AJUSTE DE LA DISTRIBUCIÓN BETA PARA LA EDAD DE MUJERES PRE-MENOPAUSIA. ....	347
FIGURA DE ANEXOS 4. AJUSTE DE LA DISTRIBUCIÓN BETA PARA LA EDAD DE MUJERES POST-MENOPAUSIA. ....	348
FIGURA DE ANEXOS 5. MODELO DE REGRESIÓN DE LAS TASAS DE MORTALIDAD DE LA POBLACIÓN GENERAL FEMENINA EN EL INTERVALO DE EDAD [52 - 100]. ....	350
FIGURA DE ANEXOS 6. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA LA ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN DE GOMPERTZ DE LA SUPERVIVENCIA DE LA POBLACIÓN GENERAL.....	351
FIGURA DE ANEXOS 7. REPRESENTACIÓN DEL MODELO DE AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS-BAJO TRATADOS CON HORMONA. ....	352
FIGURA DE ANEXOS 8. REPRESENTACIÓN DEL MODELO DE AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS-INTERMEDIO TRATADOS CON HORMONA. ....	353
FIGURA DE ANEXOS 9. REPRESENTACIÓN DEL MODELO DE AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS-ALTO TRATADOS CON HORMONA. ....	354
FIGURA DE ANEXOS 10. REPRESENTACIÓN DEL MODELO DE AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS-BAJO TRATADOS CON QUIMO + HORMONA. ....	355
FIGURA DE ANEXOS 11. REPRESENTACIÓN DEL MODELO DE AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS-INTERMEDIO TRATADOS CON QUIMO + HORMONA. ....	356
FIGURA DE ANEXOS 12. REPRESENTACIÓN DEL MODELO DE AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE PACIENTES RS-ALTO TRATADOS CON QUIMO + HORMONA. ....	357
FIGURA DE ANEXOS 13. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA PACIENTES RS-BAJO TRATADOS CON HORMONA. ....	359
FIGURA DE ANEXOS 14. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA PACIENTES RS-INTERMEDIO TRATADOS CON HORMONA.....	360
FIGURA DE ANEXOS 15. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA PACIENTES RS-ALTO TRATADOS CON HORMONA. ....	361
FIGURA DE ANEXOS 16. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA PACIENTES RS-BAJO TRATADOS CON QUIMIO + HORMONA.....	362
FIGURA DE ANEXOS 17. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA PACIENTES RS-INTERMEDIO TRATADOS CON QUIMIO + HORMONA. ....	363
FIGURA DE ANEXOS 18. GRÁFICOS DE AJUSTE DEL MODELO LINEAL PARA PACIENTES RS-ALTO TRATADOS CON QUIMIO + HORMONA.....	364
FIGURA DE ANEXOS 19. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>18)/C. HISTOLÓGICOS CON ENFOQUE SANITARIO (CON Y SIN DESCUENTO). ....	365
FIGURA DE ANEXOS 20. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>18)/C. HISTOLÓGICOS CON UN ENFOQUE SOCIAL (CON Y SIN DESCUENTO). ....	366
FIGURA DE ANEXOS 21. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>25)/C. HISTOLÓGICOS CON UN ENFOQUE SANITARIO (CON Y SIN DESCUENTO). ....	366
FIGURA DE ANEXOS 22. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>25)/C. HISTOLÓGICOS CON UN ENFOQUE SOCIAL (CON Y SIN DESCUENTO). ....	367
FIGURA DE ANEXOS 23. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>25)/TMG (RS>25) CON UN ENFOQUE SANITARIO (CON Y SIN DESCUENTO). ....	367
FIGURA DE ANEXOS 24. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD DEL MODELO TMG (RS>25)/TMG (RS>25) CON UN ENFOQUE SOCIAL (CON Y SIN DESCUENTO). ....	368

FIGURA DE ANEXOS 25. CURVA DE ACEPTABILIDAD PARA LA COMPARACIÓN DEL TMG (RS>18 Y RS>25) CON LOS CRITERIOS HISTOQUÍMICOS CON UN ENFOQUE SANITARIO (CON DESCUENTO TEMPORAL).....	369
FIGURA DE ANEXOS 26. CURVA DE ACEPTABILIDAD PARA LA COMPARACIÓN DEL TMG (RS>18 Y RS>25) CON LOS CRITERIOS HISTOQUÍMICOS CON UN ENFOQUE SOCIAL.....	369
FIGURA DE ANEXOS 27. CURVA DE ACEPTABILIDAD PARA LA COMPARACIÓN DEL TMG-RS>18 CON TMG- RS>25 CON LOS ENFOQUES SANITARIO Y SOCIAL .....	370

# 1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS PRÁCTICOS Y CIENTÍFICOS

---

*“Existe un breve momento en la vida en el que te sientes más perdido que nunca: ese momento es el comienzo de un encuentro.”*

*Daniela Rivera Zacarías*



La presente tesis doctoral ahonda en la situación de las TGs en el mercado sanitario vasco y establece los factores que condicionan su incorporación a las carteras sanitarias, así como, el uso real en la práctica clínica de la oferta existente en materia genética. Además, la tesis desarrolla la evaluación económica de un test genético con el fin de establecer si la decisión de incorporación corresponde con los criterios económicos a las tecnologías farmacéuticas y establecer el alcance económico que tuvo su inclusión en la práctica clínica. De este modo, el estudio se guio por las siguientes preguntas de investigación: conocer cuál es la situación del uso de TGs en el sistema sanitario vasco, conocer cuáles son los condicionantes para la inclusión de TGs en las carteras de servicios, establecer la relevancia de los criterios económicos en la toma de decisiones y evaluar la decisión de inclusión de un test genómico específico desde un punto de vista económico. La tesis consta de ocho capítulos distribuidos como sigue:

**Antecedentes y objetivos prácticos y científicos.** A lo largo del capítulo ese establecen la descripción de aspectos más relevantes que condujeron el desarrollo de la investigación, así como la relevancia que la investigación tanto para el sector sanitario como para la industria biotecnológica.

**Revisión de la literatura.** El capítulo establece una descripción del marco teórico en el que se encuadra la investigación y aborda la descripción tanto de los conceptos teóricos relacionados con la gestión estratégica y el acceso al mercado de nuevas tecnologías, como de la evaluación económica del cambio de las intervenciones realizadas en el contexto sanitario.

**Objetivos de la investigación.** El capítulo recoge la descripción de los objetivos que persiguió la investigación para determinar tanto los factores condicionantes del acceso al mercado de las TGs como la evaluación económica.

**Métodos de investigación.** El apartado describe los enfoques metodológicos desarrollados en la tesis, así como los métodos específicos utilizados desde cada uno de los enfoques utilizados.

**Resultados.** El capítulo relativo a los resultados recoge el producto logrado de la investigación junto con la discusión de los mismos con relación a la literatura correspondiente a cada resultado.

**Conclusiones, limitaciones y líneas futuras.** En el capítulo se recogen los hallazgos más significativos aportados por la investigación desde el punto de vista del doctorando, así como todos aquellos aspectos que condicionan los resultados logrados y las líneas futuras a emprender.

Finalmente, se incluyen los anexos que recogen todos aquellos procedimientos y resultados auxiliares a los objetivos de la presente tesis que han servido para su desarrollo, así como la bibliografía.

### Antecedentes y objetivos.

La relevancia del conocimiento genético se ha impuesto a lo largo del siglo XXI como consecución del proyecto genoma humano (McPherson et al., 2001; Venter, 2001), a pesar de

que la genética como área de conocimiento tiene su origen hace más de cien años. El proyecto de secuenciación del genoma supuso un salto cualitativo en el desarrollo del cuerpo teórico y empírico de la propia genética y la salud, abriendo la puerta a un cambio en el abordaje terapéutico de muchas enfermedades. La transferencia de conocimiento básico sobre genética a la práctica clínica ha dado lugar al desarrollo de nuevas técnicas analíticas y diagnósticas que han permitido un control más preciso de muchas enfermedades. Junto con el desarrollo de las técnicas de análisis genético se produjo de modo paralelo a la evolución de otras áreas de conocimiento asociadas como la proteómica y la metabolómica. La relación establecida entre las técnicas analíticas y la salud abrió la posibilidad para realizar una evaluación de los riesgos sanitarios más exacta y establecer diagnósticos y seguimientos de las enfermedades más precisos y precoces (Ginsburg, 2017). Así, el conjunto de nuevas tecnologías analíticas basadas en técnicas genéticas/genómicas (TGs) ha impulsado el concepto de la medicina personalizada o estratificada, permitiendo el tratamiento personalizado para personas o grupos poblacionales con iguales características (Trusheim, Berndt, & Douglas, 2007).

En ese contexto, la industria ha tratado de desarrollar el mercado sanitario a la luz de la creciente demanda por una sanidad más “hecha a medida” (Davis et al., 2009). La posibilidad de generar tecnologías específicas dirigidas al sector sanitario impulsó el desarrollo de la industria biotecnológica dirigida a crear herramientas y servicios diagnósticos desde diferentes enfoques. La industria farmacéutica por su parte ha optado por el uso de las TGs con el fin de mejorar su posición competitiva frente a los elevados costes de desarrollo de nuevos productos. Este sector basa su acción en dos estrategias. La estrategia “*Companion diagnostics*” (o modelo de colaboración entre las empresas farmacéutica y diagnóstica) está dirigida a desarrollar pruebas diagnósticas específicas para dianas concretas sobre los que diseñar tratamientos específicos. Por su parte, la estrategia “*Standalone diagnostics*” (o modelo de desarrollo en solitario de test diagnósticos asociados a fármacos) pretende detectar y tratar enfermedades específicas.

El diseño y comercialización de test genómicos ha sido un área en la que tanto la industria biotecnológica como farmacéutica han invertido importantes esfuerzos a través de mecanismos de transferencia de conocimiento e inversión en nueva investigación (Collins & McKusick, 2001). Los test genómicos han presentado un amplio marco de evolución, dirigiéndose a áreas como la identificación analítica de pacientes afectados por determinadas enfermedades, la sensibilidad a la actividad de los medicamentos sobre pacientes específicos o la estimación de las probabilidades futuras de padecer una enfermedad. Un ejemplo de este último caso sería la determinación de la probabilidad de recurrencia de un cáncer (Bivona & Doebele, 2016; Gentles et al., 2015). La aplicación de las técnicas genéticas para el análisis de marcadores específicos que permiten la identificación de enfermedades ha presentado una progresión incremental y continua en la práctica clínica. Sin embargo, la comercialización de productos que ofrezcan conclusiones diagnósticas con altos niveles de evidencia mediante el análisis de diferentes marcadores genéticos está siendo muy escasa. Este contexto se produce a pesar del gran interés mostrado por la investigación básica y aplicada. El potencial predicho con la secuenciación del genoma humano y el paso a la nueva generación tecnológica en la



secuenciación no han conseguido salvar la brecha existente entre el descubrimiento de los beneficios terapéuticos en la investigación y la adopción real de la nueva tecnología en la práctica clínica (Berkman, Hull, & Eckstein, 2014). Así, después de diez años tras finalizar la secuenciación del genoma, la implantación práctica de los test genómicos en los servicios de salud se encontraba lejos de cubrir las expectativas generadas por su potencial capacidad de cambiar la forma de preservar la salud y reaccionar frente a las enfermedades (Nature, 2011; Varmus, 2010). La progresión de la implantación de nuevos test diagnósticos sigue siendo muy deficitaria en la práctica clínica. Uno de los objetivos principales de esta tesis aborda el análisis de los factores que limitan el desarrollo de las TGs en mercado, tratando de entender que las características propias de una tecnología no son suficientes para el éxito en el mercado sanitario.

El control de los factores que afectan al lanzamiento de nuevos productos comienza a ser un área creciente de estudio debido a la crucial relevancia que tienen para lograr su éxito en el mercado (Calantone & Di Benedetto, 1988; R. G. Cooper & Kleinschmidt, 1987; Di Benedetto, 1999; Maidique & Zirger, 1984). La decisión sobre la incorporación de las nuevas tecnologías ha sido abordada en la literatura desde áreas como la teoría de la difusión, la percepción del riesgo y el coste (Wu & Wang, 2005). Sin embargo, el análisis de los condicionantes específicos respecto a los mercados sanitarios no ha sido abordado. Además, el mercado sanitario está condicionado por la necesidad de establecer evidencias clínicas que determinen su eficacia clínica (Sackett & Rosenberg, 1995). La transferencia de conocimiento desde la investigación básica podría estar obstaculizada por los problemas derivados de los mecanismos sanitarios utilizados para determinar la evidencia clínica de los nuevos test genómicos. La equiparación de los procesos de validación de las TGs con otras tecnologías sanitarias como los fármacos dificultaría sensiblemente la aprobación e incorporación de estos test a la práctica sanitaria (Guzauskas et al., 2012). Así, la creciente demanda tiene una influencia directa sobre la industria biotecnológica y plantea desafíos en el área normativa. Además, la ley afecta significativamente a la industria en otros campos como la ética sobre el control de la información aportada por estas herramientas (Berkman et al., 2014), o la traslación de resultados de investigación al mercado de modo inmediato. El aporte de criterios de decisión objetivos sobre las tecnologías, como la constatación de evidencia clínica o el desarrollo de evaluaciones económicas, incrementa significativamente los costes sobre la industria (Meckley & Neumann, 2010). En consecuencia, se han generado críticas estableciendo la escasa aportación de los actuales protocolos de validación a la mejora de la salud de los pacientes, y los costosos efectos sobre el desarrollo de las empresas biotecnológicas.

Los sistemas sanitarios, por su parte, también condicionan sus decisiones a la demanda de los profesionales sanitarios y usuarios para el uso de las nuevas tecnologías. Los clínicos presentan un peso específico como prescriptores frente a los decisores sanitarios, entre los diferentes agentes con capacidad para demandar nuevas tecnologías. Por lo tanto, el acceso a las carteras de servicio de los productos genéticos se ve ampliamente favorecida por la demanda de los clínicos. En caso de no existir una demanda real por la inclusión de una tecnología se presentan dificultades importantes para su incorporación en la práctica clínica. A la vez, la

aceptación de una nueva tecnología está condicionada por la capacidad de difusión de las características técnicas de la nueva herramienta sanitaria en un contexto de conocimiento técnico determinado. Por tanto, uno de los problemas que podrían afrontar los test genómicos para suscitar el interés de los médicos podría relacionarse con la abstracción de los resultados genéticos en ausencia de bases de conocimiento en la materia, dificultando la difusión de la tecnología. Un relativamente bajo grado de difusión podría plantearse como consecuencia de la distancia conceptual existente entre los campos sanitarios y biotecnológicos (Lapham, Kozma, Weiss, Benkendorf, & Wilson, 2000; Metcalfe, Hurworth, Newstead, & Robins, 2002; Wilkins-Haug, Hill, Power, Holzman, & Schulkin, 2000), distancias que podrían conducir a resistencias entre el personal médico para la incorporación de las tecnologías genéticas. Este contexto se ve reforzado desde un punto de vista formal ya que aunque existe una clara diferencia entre las técnicas genéticas y los test genómicos constituidos como el análisis e interpretación de diversos marcadores genéticos, existen también amplias dificultades entre los clínicos para distinguir ambos productos o servicios, y las diferencias que existen entre ellas. A pesar de esta situación se establece un reconocimiento generalizado de la relevancia de los resultados genómicos en la práctica clínica (Goddard et al., 2007; Guttmacher, Collins, & Carmona, 2004).

Por su parte, la aceptación de una nueva tecnología y su incorporación a la cartera de servicios también debe afrontar cuestiones relacionadas con la carga económica y el precio de las nuevas tecnologías a incorporar. Los sistemas sanitarios han visto limitados sus presupuestos como consecuencia de la crisis financiera que ha conducido a la implantación de medidas de austeridad al margen del incremento de la demanda respecto a servicios y nuevas tecnologías por parte de la población (García-Altés, Navas, & Soriano, 2011; Quaglio, Karapiperis, Van Woensel, Arnold, & McDaid, 2013). Por consiguiente, la inclusión de nuevas tecnologías debe basarse en criterios y análisis económicos objetivos y fiables que permitan equilibrar de forma rigurosa los recursos disponibles frente a sus beneficios logrados.

Estos aspectos no han sido abordados en profundidad con relación a la implantación de las TGs en los sistemas sanitarios. La falta de control del conjunto de factores ha hecho que el enfoque de la industria se haya dirigido hacia funciones muy concretas de las TGs. En el caso de la industria farmacéutica, el objetivo perseguido pretende la reducción de los costes derivados de la realización de los ensayos clínicos con independencia de la estrategia empresarial. Más concretamente, la genética ofrece una posibilidad para la reducción de costes de investigación mediante la limitación de la muestra de pacientes al seleccionar en función de su respuesta al fármaco (Grove, 2011). La selección genética de la población diana mediante el uso de test farmacogenómicos contribuye a la reducción del coste.

Las dificultades presentadas por el mercado sanitario para la implantación práctica de los test genómicos no han impedido, sin embargo, la creación de una estructura industrial asociada a los avances en la investigación de las diferentes “ómicas” (genómica, proteómica, metabolómica). Es una industria caracterizada por requerir altas inversiones (materiales y profesionales) para desarrollar y transferir conocimiento desde el ámbito científico y académico al mercado. La genómica constituye un campo de conocimiento clave para el

desarrollo de la industria biotecnológica, en particular el desarrollo de nuevos test diagnósticos (Davis et al., 2009).

No obstante, la distancia existente entre el desarrollo de nuevos productos diagnósticos con base genómica y su implantación en la práctica clínica afronta dificultades importantes con los criterios de decisión relativos al coste. El peso de las decisiones que el sector sanitario otorga a los efectos económicos de las nuevas incorporaciones es muy alto. No obstante, desde la academia el principal foco de estudio sobre el impacto económico sufrido por la empresa se ha centrado en la recuperación de las inversiones (Hall, Mairesse, & Mohnen, 2010), y no en el uso de la evaluación económica como herramienta de acceso a mercado. De este modo, el análisis de criterios para determinar el precio de comercialización ha comenzado a estudiarse y se han establecido diversos modelos para su definición (Danzon & Towse, 2002; Vernon, Johnson, Hughen, & Trujillo, 2006). Del mismo modo, se han desarrollado acuerdos para el control del riesgo de inversión de la industria y el precio de comercialización al sistema sanitario (Antonanzas, Juarez-Castello, & Rodríguez-Ibeas, 2011; Espín, Oliva, & Rodríguez-Barrios, 2010). Dicho esto, se observa una laguna importante en la literatura respecto a la evaluación económica de tecnologías no farmacéuticas como criterios utilizados en la incorporación a las carteras de servicios.

Las evaluaciones económicas se han constituido como una herramienta de decisión más completa que los análisis basados simplemente en el uso del precio individualmente. Sin embargo, la utilización de estos criterios contrasta con una clara carencia de estudios dirigidos a determinar la relevancia de las evaluaciones económicas desde el punto de vista de la industria. Además, este hecho también se constata al observar el tipo y número de estudios recogidos en la literatura (Rogowski, 2007; Wong, Carlson, Thariani, & Veenstra, 2010), eso es, el volumen de evaluaciones económicas de TGs presenta un escaso volumen. Las evaluaciones desarrolladas en Europa se han centrado en áreas clínicas como la fibrosis quística, el cáncer de mama y ovario, la hemocromatosis hereditaria, el síndrome de Down, el cáncer colorrectal, la hipercolesterolemia familiar, el cáncer de próstata y la trombofilia, pero, otra vez, el número de estudios realizados es escaso (Antoñanzas et al., 2012). Las tecnologías farmacogenéticas presentan una situación similar respecto al volumen de publicaciones generadas (Vegter et al., 2008).

Las particulares características que describen el sector bioindustrial incrementan la necesidad de control de los condicionantes del éxito de los nuevos productos. El primero de los objetivos de la presente tesis establece los factores que condicionan la inclusión de las TGs en mercado sanitario y que su falta de control puede condicionar un menor éxito de las estrategias de mercado. Los potentes procesos de inversión y la comercialización de sus productos en mercados poco desarrollados hacen que las estrategias de lanzamiento de productos sean muy importantes. Por lo tanto, el control de los factores que pueden maximizar el impacto de las acciones de marketing y favorecer el desarrollo del mercado de las nuevas TGs condiciona a la industria biotecnológica de modo significativo. El conocimiento de dichos factores permite

establecer estrategias que permitan superar las barreras impuestas por los criterios de los decisores sanitarios.

El contexto de coexistencia entre una emergente bioindustria relacionada con el campo genómico y las características de los mercados sanitarios no responden a los objetivos de desarrollo esperados. Las características y elementos que condicionan la inclusión de nuevos productos en las carteras de servicios determinaron los objetivos de la presente tesis doctoral. El análisis abordó la identificación de los factores que afectaban a la incorporación de los test y TGs al mercado sanitario. Los objetivos se definieron como consecuencia de la relevancia de los factores que condicionan el acceso y uso de las TGs tanto para la industria biotecnológica como para el sector sanitario. Mientras que la industria debe conocer y superar las dificultades presentadas por el mercado para mejorar su posición, el sector sanitario debe identificar y dimensionar con exactitud aquellos aspectos relevantes en los procesos de decisión y evitar la pérdida de beneficio como consecuencia de criterios de decisión relativamente menores.

La situación de pérdida de capacidad financiera de los sistemas sanitarios ha conducido a que el precio de las tecnologías utilizadas sea muy relevante. Sin embargo, el precio de una tecnología sin la contraposición al beneficio en salud obtenido constituye un criterio poco informativo. De este modo, el segundo objetivo de esta tesis es abordar el efecto que la evaluación económica tiene sobre los procesos de decisión de la práctica clínica. El análisis económico (análisis del impacto presupuestario y análisis coste-efectividad) se estableció sobre un test incorporado a la práctica clínica, Oncotype Dx® y este análisis permitió ofrecer una visión real de la dimensión económica que tuvo la nueva intervención sanitaria (Sculpher, Drummond, & Buxton, 1997). Esta tesis presentará el impacto que la inclusión del test produjo sobre el presupuesto de las unidades de oncología en las que fue incorporado. Del mismo modo, se establecerá el ratio coste-efectividad incremental producido por el cambio de tecnología asociada a la toma de decisiones del tratamiento de los pacientes.

El control de los factores que afectan a la aceptación y toma de decisiones sobre la incorporación de las TGs constituyen un factor relevante para la industria biotecnológica. Del mismo modo, el conocimiento por los decisores de los sistemas sanitarios del conjunto de elementos que pueden condicionar el éxito de sus decisiones permite abordar la incorporación de nuevas tecnologías desde puntos de vista más objetivos.

El conocimiento de los factores que condicionan el uso de las diferentes tecnologías en un mercado sanitario tan cambiante permite tanto a la industria como a los gestores sanitarios establecer estrategias de acción específicas para abordar las nuevas incorporaciones. Si bien los condicionantes respecto al uso de los TGs es un relevante aspecto para la industria, la gestión sanitaria debe tener un amplio conocimiento de las dificultades que pueden proceder de su organización y facilitar la adecuada inversión tecnológica. De este modo, la evaluación del impacto en la atención sanitaria desde un punto de vista económico permite los gestores sanitarios establecer criterios objetivos respecto a la toma de decisiones, tanto de modo previo como posterior a la inclusión de nuevas TGs. La presente tesis aborda el análisis práctico

de un test genético como Oncotype Dx® como un criterio para evaluar las decisiones desde un punto de vista objetivo.

La interacción entre la organización y los agentes externos ha sido abordada desde diferentes enfoques dentro del área del marketing, en especial desde la necesidad de una nueva orientación de las organizaciones hacia el cliente. Sin embargo, el diseño de estrategias de gestión del conjunto de la organización considerando tanto los intereses propios como ajenos ha sido poco desarrollado desde un enfoque empírico. Un enfoque que no solo afecta a las organizaciones con su capacidad ofrecer sus productos al mercado sino también a los procesos de aceptación de cambios en las propias estructuras. La incorporación de las TGs a las organizaciones ha sido analizada respecto a determinados factores individuales que pudieran afectar a su incorporación pero no se han establecido como elementos conjuntos cuya interacción pudiera condicionar las estrategias de desarrollo de las organizaciones.



## 2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

---

*“Nunca se alcanza la verdad total, ni nunca se está totalmente alejado de ella.”*

*Aristóteles*





La asistencia sanitaria constituye una industria de servicios particularmente importante pudiendo llegar a alcanzar el 20% del PIB en países como EE.UU. Este sector de actividad también está asociado a alto nivel de costes asociados a su actividad. Además, el sector de la salud desde el punto de vista de la gestión representa un área de investigación relevante y creciente que puede caracterizarse por un intenso enfoque hacia la atención individualizada de los pacientes a través de nuevas tecnologías biotecnológicas que conducen a cambios en la gestión de las organizaciones. La reducción de las partidas presupuestarias dirigidas a sanidad y una disminución de la capacidad económica de los usuarios finales ha contribuido a tener que afrontar una gestión restrictiva de las organizaciones. La incorporación de nuevas tecnologías sanitarias ha sido una de las áreas afectadas por la situación presente.

Al mismo tiempo, la evolución del conocimiento biotecnológico ha abierto la posibilidad de desarrollar nuevas tecnologías diagnósticas que contribuyen a una mayor cantidad de información que contribuye al diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, el desarrollo del sector biotecnológico debe afrontar la carencia de recursos de los sistemas sanitarios para poder desarrollar su mercado.

La orientación estratégica establece los principios rectores que influyen en las actividades de marketing de la empresa (Noble, Sinha, & Kumar, 2002), de este modo las estrategias de gestión implementadas por una organización contribuyen a crear las conductas apropiadas que conducen a un mejor desempeño de sus objetivos (Gatignon & Xuereb, 1997; Slater, Olson, & Hult, 2006). De este modo, la filosofía de una empresa se establece a través de un conjunto de valores propios (Gatignon & Xuereb, 1997; Slater, Olson, & Hult, 2006). Un flujo creciente de investigaciones respalda la adopción de orientaciones estratégicas que incluyen orientación a la innovación, orientación tecnológica, orientación empresarial, orientación a la calidad y orientación a la productividad (Gatignon & Xuereb, 1997; Voss & Voss, 2000; Zhou et al., 2005).

El desarrollo de una industria biotecnológica ha contribuido al incremento de las nuevas tecnologías ofreciendo su implementación en los sistemas sanitarios tanto mediante un mercado directo como por los servicios ofrecidos por el sector público. Sin embargo, existe una alta preocupación sobre la capacidad del mercado para dar acceso a los pacientes a estas tecnologías de modo escalonado. La implantación de las tecnologías en servicios sanitarios públicos requiere demostrar los beneficios sobre la salud, así como la relación coste-beneficio de las nuevas intervenciones. Este aspecto es muy relevante para poder asegurar una adecuada gestión de los fondos públicos. Además, la evaluación económica de las nuevas tecnologías también ayuda a proporcionar información a las personas en el mercado privado, permitiendo el desarrollo del mercado a través de la superación de los problemas que rodean las percepciones de la eficacia de las nuevas tecnologías (Wildman, McMeekin, Grieve, & Briggs, 2016) y en concreto de las TGs. No obstante, las evaluaciones económicas de las tecnologías no farmacéuticas son consideradas escasas y que en muchos casos no cubren los requisitos exigidos a los fármacos.

El capítulo está dividido en cuatro apartados principales en las que se describe las áreas que soportan la presente tesis. La gestión estratégica aborda desde el enfoque de la teoría de los *stakeholders* la relevancia de la gestión de las organizaciones sanitarias desde la interrelación con los diferentes agentes implicados. El desarrollo de la teoría de la orientación al mercado establece la necesidad de la industria biotecnológica de constituir sus productos como una relación con el mercado sanitario al que se dirigen, al mismo tiempo que cuidan los procesos de lanzamiento de nuevos productos. Este aspecto es especialmente relevante para una industria dirigida a la transferencia de nuevo conocimiento. Los dos últimos apartados están centrados en la evaluación de un test genómico que facilita la toma de decisiones en el tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano. Así, el tercer capítulo aborda las características de la patología a la se aplica el test y sus características. Finalmente, el cuarto capítulo describe los fundamentos del análisis económico en el área de la salud y su relevancia con la toma de decisiones.

## **2.1.LA GESTIÓN ESTRATÉGICA DE STAKEHOLDERS Y ORIENTACIÓN AL MERCADO.**

La gestión estratégica ha sido definida como la adecuación de un conjunto de estrategias que conducen a una organización a lograr sus objetivos. De modo más general se establece que la gestión estratégica constituye un proceso de diseño de estrategias para la distribución de los recursos y la implementación de los planes y políticas, cuyo propósito es la consecución de los objetivos establecidos por la organización, sus políticas sean desarrolladas y sus planes llevados a cabo (David, 2004; DuBrin, 2011; Hill & Jones, 2012). Las distintas aportaciones conceptuales han tenido gran influencia en el desarrollo del cuerpo teórico conjunto sobre la gestión estratégica, constituyendo un cuerpo teórico a partir de diferentes aportaciones o enfoques (David, 2004; Hill & Jones, 2012). Además, la gestión estratégica ha sido asumida en la práctica empresarial de modo generalizado como respuesta necesaria a las condiciones cambiantes de los entornos económicos.

La industria biotecnológica, en concreto, se enfrenta a altos niveles de complejidad científica y tecnológica unida a inciertos y largos procesos de I+D (Lorenzi & Sørensen, 2014). Además, las cambiantes condiciones económicas han provocado la adopción de medidas de austeridad (Quaglio et al., 2013) que han afectados a los mercados sanitarios.

La velocidad de desarrollo de nuevas tecnologías desarrolladas en el campo de las “ómicas” junto con el elevado riesgo financiero soportado por la industria biotecnológica establece un contexto en el que la gestión estratégica constituye un área muy relevante.

### **2.1.1. ENFOQUE DE LA GESTIÓN ESTRATÉGICA PLANTEADO POR LA TEORÍA DE LOS *STAKEHOLDERS*.**

La introducción de los TGs está condicionada por el interés de los diferentes agentes implicados, bien por su capacidad para tomar la decisión de incluirla en las carteras de servicios sanitarios como ser usuarios de las mismas en la práctica clínica. De este modo, la gestión de las diferentes necesidades e inconvenientes permite un mayor éxito de estas tecnologías.

El desarrollo de la teoría de los *stakeholders* constituye una corriente teórica reciente que se establece en los años 1980 y cuyo mayor impulsor fue R. Edward Freeman (1984). El autor constituyó la teoría a través de su obra "*Strategic Management: A Stakeholder Approach*". Los postulados iniciales de Freeman establecieron un acercamiento pragmático al diseño de las estrategias de la organización, en respuesta a las necesidades de los diferentes *stakeholders* o grupos de interés que existen para toda empresa – los clientes, los proveedores, los trabajadores, el público, las autoridades gubernamentales, etc... La finalidad del diseño condicional de las estrategias respondía a la necesidad de lograr mejores resultados de la empresa a través de la satisfacción de las necesidades de los diferentes agentes con los que la organización se relaciona. La conceptualización de la teoría se estableció como una alternativa a la teoría basada en los accionistas porque la empresa y los investigadores en este campo, veían cada vez con más claridad la importancia para la empresa de otros *stakeholders*, aparte de los accionistas, cuyos intereses también tenían que ser abordados (Freeman, 1984). La constitución de relaciones consideradas entre *stakeholders* y la empresa no requeriría la existencia de intereses económicos directos sobre los resultados de la misma. En general, los *stakeholders* sí tienen uno u otro tipo de interés económico en la empresa, pero este no es su único interés o necesariamente el más importante. La teoría de los *stakeholders* asienta sus fuentes conceptuales sobre los campos de la teoría de la gestión estratégica, la teoría de las organizaciones y la ética en la gestión, como consecuencia de las relaciones establecidas entre la organización y los diferentes grupos de interés.

A pesar del escaso recorrido de la teoría en la literatura científica, su aceptación y desarrollo ha sido desigual y controvertido. Los postulados teóricos se contraponen a profundos principios teóricos aceptados por el resto de teorías relacionadas con la gestión estratégica, generando detractores a sus principios (Margolis & Walsh, 2003). Un ejemplo de la confrontación que plantea la teoría de los *stakeholders* surge de la contraposición a los principios teóricos precedentes relativos a la obtención de beneficios (Jensen, 2002). Además, mientras que el cuerpo teórico se ha construido sobre bases robustas, los aspectos relativos a la constatación empírica de los postulados de la teoría de los *stakeholders* presentan un desarrollo incipiente (Jones, 1995). Las dificultades para el desarrollo empírico también surgen de la proposición planteada sobre el diseño estratégico de las organizaciones. Así, los estudios empíricos requerirían la inclusión de aspectos sociológicos como el impacto social provocado por la gestión estratégica o el condicionamiento de esta al entorno social en el que se encuentra la organización (Hinings & Greenwood, 2002).

Los responsables de la gestión sanitaria son ajenos a las necesidades de uso de recursos o la demanda de los pacientes en muchos casos. Esta situación puede conducir a que la oferta de servicios difiera de las necesidades reales de sus usuarios, produciendo un desequilibrio en la gestión de los recursos y la atención demandada por los usuarios. En consecuencia, la gestión de los recursos de las organizaciones sanitarias debe tener presente el punto de vista de diferentes agentes involucrados, los distintos *stakeholder* relacionados con la asistencia sanitaria o incluso el usuario o final.

La aproximación inicial de Freeman (1984) estableció que las teorías de gestión existentes hasta aquél momento no ofrecían fundamentos conceptuales suficientes para la empresa para explicar y afrontar los cambios que comenzaban a producirse en los ecosistemas económicos. Los cambios que comenzaban a producirse incluían la modificación de las características del mercado a través de un progresivo proceso de internacionalización y la deslocalización de los centros de decisión empresariales. Del mismo modo, la gestión de las organizaciones constató la relevancia de los cambios sociales, políticos, legislativos y económicos en la práctica diaria. Los cambios que se producen en el ecosistema y su efecto sobre las organizaciones se consideraron una consecuencia a la influencia de diferentes *stakeholders*, internos (constituyentes de las organizaciones) y externos (agentes de influencia sobre la organización, competidores, clientes). Así, el concepto de *stakeholder* se definió como cualquier individuo o grupo con capacidad para influir, o que pudiera resultar afectado por la consecución de los objetivos de una organización (Freeman, 1984). Más aún, Freeman (1984) asumió la definición de *stakeholder* para todo aquel grupo con la potencialidad de estar afectado o influir sobre el logro de los objetivos de una organización.

La definición de *stakeholder* establecida en los términos iniciales de la teoría implicaba un amplio espectro de agentes que debían ser considerados desde un punto de vista analítico, tanto práctico como teórico. En consecuencia, la definición se vio modificada para incluir los criterios operativos, puesto que de otro modo el espectro de áreas de control sobre las que la dirección tendría responsabilidad objetiva sería ingente (Phillips, Freeman, & Wicks, 2003). La definición, en el seno de la teoría, se ha guiado por aspectos relacionados con la clasificación y las diferentes escalas jerárquicas en cuanto a relevancia. El concepto trató de establecer normas operativas útiles para constituir las corrientes de influencia de *stakeholders* relevantes. Entre las diferentes taxonomías desarrolladas, las clasificaciones más analizadas desde el punto de vista empírico corresponden con la relevancia de los *stakeholder* en función de su poder, legitimidad y capacidad para una rápida imposición de los criterios de diferentes agentes con influencia.

Un elemento derivado de la interacción con los *stakeholders* constituye el procedimiento de gestión de los propios grupos de interés por parte de la empresa. La gestión de los *stakeholders* constituye un procedimiento estratégico para las empresas porque el resultado puede tener influencia sobre los resultados de la organización. La gestión de los *stakeholders* debe acomodarse a diversos aspectos como a la capacidad de movilización del grupo de interés, su grado de influencia y en la medida en la que su acción puede favorecer los intereses

de la organización. Sin embargo, debe tenerse presente que los mecanismos de movilización siguen dinámicas propias e individuales que responden a intereses individuales y no a acuerdos de colaboración conjuntos que dificultan la generalización de estrategias. Además, pueden establecerse acciones conjuntas entre diferentes *stakeholders* que dependen de su estructuración como grupo a través de elementos como una visión conjunta de objetivos, el establecimiento de intereses económicos comunes o la configuración de una figura enemiga (Butterfield, Reed, & Lemak, 2004). La organización de diferentes individuos para constituir un *stakeholder* es muy significativa en el área sanitaria y, de este modo la capacidad para ejercer presión se incrementa. La condición de afectado por una enfermedad, por ejemplo, establece los principios para la acción conjunta. La demanda dirigida hacia la denominada medicina personalizada o estratificada es creciente e impulsa la inclusión de las TGs en las carteras asistenciales. Sin embargo, al margen de la demanda de los usuarios siguen existiendo resistencias en el cuerpo clínico que requieren consideración para lograr su desarrollo dentro del contexto de posibilidades de la administración sanitaria.

La movilización y acción de los *stakeholders* presenta condicionantes operativos dependientes de diversos aspectos como la existencia de antecedentes de éxito en movilizaciones precedentes, la existencia de una adecuada densidad de redes colaborativas entre los miembros que constituyen el *stakeholder*, el valor de la identidad de grupo o la baja conflictividad entre los miembros de grupo (Rowley & Moldoveanu, 2003). La influencia ejercida por los *stakeholders* sobre las empresas se desarrolla mediante mecanismos descritos en la teoría de la dependencia de recursos, establecida entre las empresas y los grupos de interés (Frooman, 1999). Las estrategias utilizadas para ejercer influencia son directas cuando la empresa depende de los grupos de interés como fuente de recursos. Por el contrario, las estrategias son indirectas cuando no constituyen una fuente de recursos, por ejemplo, utilizando relaciones de alianza. Además, los *stakeholders* independientes pueden establecerse estrategias de retención e influencia condicionada por sus propios intereses (Sharma & Henriques, 2005). Las relaciones entre empresa y *stakeholder* pueden establecerse mediante mecanismos directos e indirectos, como decimos, usando para ello sub-unidades internas, la inclusión normativa entre las partes interesadas, el acceso regulado a la información y el activismo directo (O'Connell, Stephens, Betz, Shepard, & Hendry, 2005). No obstante, la influencia de ambas partes, empresa y grupos de interés, esta mediada por el poder y la legitimidad (Eesley & Lenox, 2006) y puede verse condicionada por coaliciones entre diferentes grupos (Kochan & Rubinstein, 2000) que permiten variar su poder y legitimidad de negociación. Además, la influencia también puede depender de estructuras relacionales, formas contractuales y apoyo institucional. Las estructuras de poder pueden observarse en *stakeholders* relacionados con los sectores sanitarios cuya movilización directa y organizaciones en torno a asociaciones ha incrementado su poder y capacidad de presión. Estas posiciones de poder han permitido ejercer presión sobre la administración sanitaria, forzando, por ejemplo, la reconsideración sobre la inclusión de medicamentos en las carteras de servicios.

El peso normativo de la relación no tiene porqué establecerse como una influencia negativa. En contraposición a la connotación negativa, pueden encontrarse en la literatura amplios antecedentes en los que se establece el apoyo de diferentes *stakeholders* a las decisiones estratégicas alineadas con sus requerimientos (Hendry, 2006). Los apoyos pueden establecerse incluso en situaciones negociadas en las que las organizaciones establecen posiciones más flexibles evitando actitudes de confrontación (Choi & Shepherd, 2005). Las coaliciones tienen una importancia relevante en el área sanitaria, donde las organizaciones de pacientes pueden llegar a tener gran influencia sobre las estructuras sanitarias. La incorporación de las TGs al mercado sanitario ha estado asociada con un alto coste y pueden llegar a condicionar las opciones de incorporaciones exitosas a la práctica clínica., en especial los test diagnósticos ofrecidos por la industria biotecnológica. El incremento de un mayor interés de los pacientes por lograr una asistencia sanitaria asociada las características del paciente individual y la necesidad de nuevas herramientas que faciliten el diagnóstico conducen a coaliciones que presionan la decisión de cambios tecnológicos sanitarios. La gestión de la incorporación de las TGs atendiendo a los condicionantes de los diferentes *stakeholders* permite lograr puntos de encuentro en los que la decisión sobre la incorporación tecnológica puede establecerse de acuerdo a todos los grupos de presión, pudiendo llegar a facilitar la sustitución tecnológica de acuerdo a necesidades específicas

La relevancia sobre los modelos de gestión de los grupos de interés tiene sus raíces teóricas en los preceptos establecidos en la teoría sobre redes sociales, estableciendo que la gestión de los *stakeholders* debe realizarse a través de ataduras laxas (Granovetter, 1983). La propia identidad de las organizaciones determina el vínculo relacional que se establece con los *stakeholders*. Así, las organizaciones que establecen relaciones instrumentales con los grupos de interés corresponden con empresas individualistas; sin embargo, las relaciones estrechas corresponden con una gestión basada en relaciones de confianza (Brickson, 2007). No obstante, los mecanismos de relación no constituyen elementos estancos; las estrategias de gestión de los *stakeholders* pueden modificarse a lo largo del ciclo de vida no solo de la organización sino que también de sus productos (Jawahar & McLaughlin, 2001).

En el caso de las tecnologías sanitarias las organizaciones biomédicas deben mantener relaciones diferenciales respecto a los *stakeholders* en función de múltiples factores como el desarrollo e implantación de la tecnología y mantener una gestión diferente de la presión de los grupos de interés a lo largo del tiempo. Además, la gestión estratégica debe lograr un balance entre los intereses de los diferentes *stakeholders* a lo largo del tiempo, tratando de lograr la maximización de los beneficios a largo plazo (Jensen, 2002).

La gestión de los grupos de interés podría ser interpretada como una estrategia instrumental por parte de las organizaciones; sin embargo, esta visión puede ser subsanada mediante la inclusión de *stakeholders* estratégicos en determinados procedimientos de gestión a lo largo del tiempo. Uno de los elementos relevantes relacionados con la gestión de los *stakeholders* se establece con relación a la discriminación entre grupos de interés con relación a intereses contrapuestos. Desde un punto de vista teórico no se han descrito criterios objetivos que

discriminen la gestión de los distintos intereses relativos a diferentes *stakeholders* competidores, lo que ha contribuido a las críticas hacia la teoría (Kaler, 2006). Pero desde un punto de vista práctico se han establecido tácticas que permiten la gestión de grupos de interés competidores cuya evidencia empírica está sin corroborar. Las tres tácticas principales corresponden con la comunicación, la afiliación y la integración en la organización. Las tácticas persiguen establecer una conexión entre los objetivos de la organización y los grupos de interés que potencialmente podrían apoyar las estrategias de la organización.

Pero la teoría de los *stakeholders* ha estado sometida a gran controversia, pudiendo agrupar las críticas en cuatro áreas específicas, la juventud de la teoría, el enfoque humanista, la carencia de evidencias y la posible distorsión del objetivo de las empresas. La teoría de los *stakeholders* constituye un cuerpo teórico joven y poco estudiado que en determinadas áreas puede llegar a presentar importantes inconsistencias. Además, el escaso desarrollo de la teoría establece principios éticos poco creíbles en el entorno económico actual, aportando un cuerpo de conocimiento altamente teórico y con pocas directrices prácticas. Las bases humanistas sobre las que hace hincapié la teoría de los *stakeholders* ha constituido otra de las corrientes de oposición a las que ha debido hacer frente. El enfoque humanista se ha considerado un aspecto demasiado exacerbado en el diseño de los procedimientos analíticos. Las corrientes críticas también inciden sobre la carencia de evidencia empírica y la asunción de principios poco refrendados por la práctica empresarial (Laplume, Sonpar, & Litz, 2008). Finalmente, otro de los aspectos de controversia constituye la teórica posibilidad de que la dirección pudiera estar sometida a las exigencias y criterios de los diferentes grupos de interés. Incluso pudieran llegar a obviarse los verdaderos intereses a los que sirve la dirección, los intereses determinados por la propiedad de la organización (Kaler, 2006).

La influencia de los *stakeholders* sobre las organizaciones y las consecuencias de sus acciones, en un sentido u otro constituyen una realidad ampliamente constatada que debe ser atendida en el diseño de las estrategias de las organizaciones. La buena relación y coordinación entre los diferentes *stakeholders* da lugar a la existencia de efectos positivos sobre la organización, activando mecanismos que promuevan la innovación y guíen las estrategias de marketing de modo más efectivo favoreciendo imagen corporativa. En consecuencia, la gestión de los *stakeholders* puede constituir una fuente de beneficio. Las estrategias para la gestión de los diferentes agentes de interés deben coordinar los intereses globales que emergen el contexto competitivo en el que operan las organizaciones (Porter & Kramer, 2006). De este modo, el control de los recursos, entendidos bajo la perspectiva de la teoría de los recursos o bajo la visión de la teoría de los *stakeholders* son elementos sinónimos y son fuente de ventajas competitivas. Sin embargo, las potencialidades que emergen de la relación establecida entre la gestión de los *stakeholders* y la generación de las ventajas competitivas precisa de mayor investigación empírica (Wu, 2013). Una mayor contracción de los recursos económicos del sector sanitario y la demanda incremental de los pacientes organizados en estructuras con mayor peso específico requiere del enfoque establecido en la teoría de los *stakeholders* para mejorar las relaciones y objetivos de gestión. Este enfoque guarda especial relevancia en el

caso de las TGs cuyas características de coste y rápida evolución requieren de la gestión simultánea de diversos grupos de interés.

Las potencialidades de las relaciones deben responder en concreto a dos aspectos relacionados con el posicionamiento de la organización y sus estrategias de marketing, la conceptualización racional de la empresa y el posicionamiento activo. Estos enfoques fueron planteados con el objeto de conocer y estratificar el mercado (Porter, 1981) para clasificar y abordar los intereses del conjunto de *stakeholders* (Jensen, 2002). Pero el enfoque sobre el uso de la gestión de los grupos de interés en la definición de las estrategias de marketing ha supuesto controversia en las posiciones más teóricas. Las críticas establecen que los *stakeholders* son un fin en sí mismos y no un medio para alcanzar un fin, pudiendo llegar a confundir la proposición teórica con una conexión entre el negocio o la gestión con la creación de valor o actividad (Donaldson & Preston, 1995; Freeman, 2000; Goodpaster, 1991). Incluso, el uso de los principios de la teoría de los *stakeholders* sobre la gestión de los grupos de interés se ha utilizado como una excusa oportunista, que puede llegar a dificultar o impedir el emprendimiento y la gobernanza de las organizaciones (Phillips et al., 2003). Sin embargo, como se ha indicado con anterioridad el sector sanitario debe hacer frente al empoderamiento progresivo de los pacientes a través de organizaciones con peso social. La colaboración establecida entre los gestores sanitarios y los diferentes grupos de interés conduce a una adecuación de los intereses mutuos. De este modo, la presión ejercida desde diferentes posiciones ajenas a la gestión sanitaria en favor de una medicina más relacionada con las características individuales, la denominada medicina personalizada o estratificada, requiere de una gestión que considere las distintas perspectivas más que estrategias dirigidas a la aceptación y uso de los recursos sanitarios ofrecidos sin tener control sobre su configuración.

### **2.1.2. VENTAJAS COMPETITIVAS.**

La existencia de empresas competitivas y rentables en un mismo ecosistema se explica principalmente a través de aspectos específicos de cada organización (ventajas competitivas) y no tanto a través de aspectos generales relativos al entorno. Los recursos y las capacidades de las organizaciones establecen su propia rentabilidad; en otras palabras, la teoría de los recursos y capacidades queda establecida a través de las ventajas competitivas presentes en las organizaciones y que pueden ser sostenibles a lo largo del tiempo (Fahy, 2000; Fahy, Farrelly, & Quester, 2004). El concepto de ventajas competitivas fue desarrollado en profundidad desde la perspectiva de la teoría de los recursos y capacidades; sin embargo, también ha sido abordado desde otros enfoques teóricos. Así, desde el enfoque de la teoría de los recursos y capacidades establece la búsqueda de las ventajas competitivas hacia el interior de las organizaciones porque el diseño de la empresa no depende de las características del entorno sino de los factores internos que definen la organización (Grant, 1991; Villoria & García, 1993). No obstante, el punto de vista de la teoría de los *stakeholder* se establece que la inversión en las demandas planteadas por los diferentes grupos de interés (la mayoría *externos*) conduce a



la obtención de habilidades respecto a los competidores difíciles de imitar, que constituyen ventajas competitivas (Russo & Fouts, 1997).

Las ventajas competitivas de las empresas se caracterizan por constituir elementos que se encuentran bajo el control de pocos competidores o porque las dificultades del proceso de adquisición de dichos recursos por parte de los competidores son difíciles de superar como consecuencia de su complejidad para ser imitados. Las ventajas competitivas generan oportunidades de mercado que aportan rendimientos positivos que deben ser explotados por la organización (Barney & Hesterly, 2011). El análisis de las ventajas competitivas derivadas de los elementos intangibles que constituyen la organización ha sido un elemento relevante durante el desarrollo de la teoría. Los focos de análisis se han centrado principalmente en el conocimiento de la influencia de los recursos organizativos en la determinación de las actividades de la empresa, las relaciones y dependencias de los recursos y capacidades, el grado de apropiación de los rendimientos de las innovaciones, la influencia de información imperfecta sobre la renta y el proceso de acumulación de recursos. Las diferentes aportaciones se han desarrollado con gran impulso en áreas relacionadas con el análisis de las organizaciones crecientes y diversificadas. El impulso de la investigación empírica a establecido que los recursos sobrantes de la organización son los capaces de generar nuevas carteras de negocio innovadoras (Mahoney & Pandian, 1992; Peteraf, 1993).

En el caso de las organizaciones sanitarias públicas establecer la innovación solo a través de los recursos excedentes sería un elemento de controversia. La innovación en el campo sanitario debe ser continua y los recursos siempre son escasos, más en épocas donde la situación económica ha conducido a recortes en los presupuestos sanitarios (Quaglio et al., 2013). Sin embargo, los recursos deben presentar determinadas características como ser valiosos, raros, no imitables o insustituibles, no quedando limitados por el recurso económico de la organización (Barney, 1991; Fahy, 2000).

Las ventajas competitivas son consideradas como el elemento central con capacidad para establecer diferencias ventajosas para la empresa y ha sido un concepto ampliamente estudiado desde diferentes puntos de vista en la literatura relativa a la teoría de gestión y la gestión estratégica (Sigalas & Pekka Economou, 2013). A pesar de la gran relevancia que el concepto presenta para muchas de las áreas teóricas en el campo de la gestión no se ha establecido una definición consensuada y varía en función del enfoque teórico que aborde la materia. No obstante, la definición más extendida desde el punto de vista de la teoría de los recursos y capacidades sobre ventaja competitiva corresponde a aquella ventaja capaz de ofrecer beneficios marginales superiores respecto a sus competidos (Barney, 2010; Peteraf, 1993).

Los enfoques teóricos respecto a la definición de las ventajas competitivas se han producido desde diferentes ámbitos, enfocando su análisis desde las barreras de acceso al mercado, el posicionamiento en el mercado, los recursos y capacidades de la organización o la dinámica de las capacidades de la organización. Sin embargo, no existe una definición clara del concepto, su extensión ni el procedimiento para su identificación (Abrams, 2001; Fahy, 2000; Fahy et al.,

2004; Ma, 1999, 2004). Así, la carencia de un marco conceptual claro da lugar a problemas respecto a la medida y comparación de las ventajas comparativas. La asunción de un elemento diferencial como una ventaja competitiva o la medida de los efectos causados sobre la empresa por la disposición de estas ventajas en términos de beneficio empresarial presenta distorsiones. Un mismo beneficio puede ser logrado por elementos distintivos que en función de determinadas definiciones pueden ser consideradas ventajas competitivas o no (Grant, 1991). Además, el análisis de la contribución del efecto que las ventajas competitivas a través del beneficio causado sobre la organización resulta un ejercicio infructuoso porque su cálculo se establece a través de dos variables que por definición son iguales. Así, el beneficio logrado por las ventajas competitivas ha sido utilizada como variable dependiente *per se*, tanto en la determinación del efecto de los recursos y capacidades de la empresa, el posicionamiento o las barreras del mercado (Sigalas & Pekka Economou, 2013). En contraposición, los modelos conceptuales que definen y soportan los diferentes enfoques sobre las ventajas competitivas han sido ampliamente diferenciados en la literatura (Abrams, 2001; Ma, 1999, 2004). La definición de ventaja competitiva en el área de la gestión estratégica también ha presentado enfoques diversos sin haber logrado una formulación unánime del término, existiendo múltiples definiciones al respecto y permanece poco definido e implementado. El concepto puede ser abordado desde dos enfoques diferentes, como el beneficio aportado por la empresa en términos de beneficio, renta o valor aportado o bien a través del beneficio definido en términos de lo que Barney establece como beneficio superior (Barney, 1995). Ambas definiciones han sido extensamente implementadas a lo largo de la conceptualización de la gestión estratégica, aunque el concepto más utilizado corresponde con el beneficio económico.

## **2.2. ORIENTACIÓN AL MERCADO DE LAS ORGANIZACIONES.**

Las posiciones teóricas establecidas por los diferentes enfoques respecto a la gestión estratégica afirman la relevancia que supone el mercado y la adopción de estrategias dirigidas a cubrir las necesidades manifestadas por dicho mercado. De este modo, las teorías de gestión estratégica mantienen relación con la orientación al mercado de la empresa, siendo la teoría de los *stakeholder* la corriente teórica más relacionada. Sin embargo, el diseño de las estrategias de marketing desde diferentes enfoques teóricos ha establecido la relevancia de la figura de los consumidores y sus características, considerando a los *stakeholders* como figuras relevantes (Day, 1994; Narver & Slater, 1990). Además, se han encontrado evidencias sobre la relación existente entre la orientación al mercado y la gestión estratégica de los *stakeholders* (Maignan & Ferrell, 2004) pudiendo tener efecto en áreas específicas como el desarrollo de nuevos productos.

La Orientación al Mercado es una corriente de pensamiento que obtuvo su mayor desarrollo en la década de los 1990. El “*Marketing Science Institute*” consideró en 1988 la orientación al mercado como un campo prioritario de estudio y fue el inicio de la expansión de sus principios

teóricos (Llonch Andreu & López Belbeze, 1999). No obstante, a lo largo de la literatura se encuentran referencias previas respecto a la orientación al mercado (Felton, 1959). La evolución de la disciplina ha conducido a la modificación el enfoque sobre el estudio del mercado y el acceso de productos a lo largo del tiempo. Así, la corriente de pensamiento ha dado lugar a diferentes clasificaciones en función a su orientación teórica. La clasificación de las diferentes corrientes puede establecerse con relación a una perspectiva cognitiva, basada en el análisis de la cultura de las organizaciones, un enfoque conductual, mediante el cual la organización obtiene información útil para la misma de los mercados, un enfoque cultural, dirigida hacia la coordinación de los diferentes agentes que operan en las organizaciones y finalmente la relación existente entre la teoría del marketing y la gestión estratégica a través de la teoría de recursos y capacidades (Cervera, Sánchez, & Gil, 1999). Sin embargo, la clasificación de los enfoques planteados por la orientación al mercado ha sido posteriormente modificada estableciendo diferentes enfoques relacionados con el proceso de toma de decisiones como un proceso que atiende a las condiciones mostradas por el entorno y la actuación acorde a dichas condiciones, la obtención de información del mercado, entendiendo el proceso como fuente de información válida para la estructuración de las acciones de la organización, el comportamiento basado en la cultura que entiende la relevancia del comportamiento del entorno competitivo para poder actuar en consecuencia, el marketing estratégico con el objetivo de modificar las acciones de marketing a los objetivos buscados por la organización, y la orientación al cliente dirigida a atender las necesidades de los clientes (Lafferty & Tomas M. Hult, 2001). Las diferentes taxonomías tratan de establecer los enfoques seguidos por la orientación al mercado para determinar la relevancia de los clientes respecto a la organización, así como la necesidad de obtener información útil para la organización por parte de ellos.

Las dos aportaciones más relevantes en la conceptualización de la orientación al mercado corresponden a los trabajos desarrollados por Kohli y Jaworski (1990) y el modelo planteado por Narver y Slater (1990), quienes establecieron la conexión entre la orientación al mercado y otras áreas de conocimiento como la gestión estratégica.

#### Modelo de Kohli y Jaworski (1990).

El modelo aportado por Kohli y Jaworski (1990) conceptualizó la orientación al mercado desde el punto de vista de las estrategias del marketing y constituyó uno de los trabajos considerado más relevante dentro de la definición de la orientación al mercado. Los autores delimitaron el concepto de orientación al mercado de un modo operativo, alejándose de los conceptos puramente teóricos, sin embargo, establecieron las bases para su posterior desarrollo teórico. El concepto de orientación al mercado quedó definido a través de tres elementos como fueron la propia orientación al cliente, el marketing coordinado y los resultados determinados a través de la rentabilidad lograda por la organización. La proposición desarrollada por los autores se alineó con las definiciones teóricas descritas en la literatura con anterioridad, si bien aportó una idea más clara y abordó el desarrollo de medidas que permitían la constatación del grado de orientación al mercado de las organizaciones (Kohli &

Jaworski, 1990). La definición sobre orientación al mercado fue desarrollada con en un trabajo posterior en el que estableció la relación causal entre los factores organizativos de la empresa y las consecuencias alcanzadas bajo el efecto de la orientación al mercado y la influencia del entorno (Jaworski & Kohli, 1993). Los autores establecieron una medida de diagnóstico de la orientación al mercado de las organizaciones bajo este supuesto.

El planteamiento propuesto estableció que la orientación al mercado debe estar centrada en una información actualizada y aportada por el propio mercado, una información que debe guiar el diseño de las estrategias. La información debe ser exhaustiva, profunda y extensiva, más allá de la mera determinación de las preferencias de los clientes. El énfasis sobre la información detallada permite a la organización tener en consideración los aspectos más relevantes y extensos que a su vez constituyen los aspectos más relevantes para los intereses del mercado y pueden conducir a lograr beneficios futuros. Así, la información aportada por el mercado debe establecerse como una referencia del ecosistema que rodea a la empresa en su conjunto. Por lo tanto, la búsqueda de información tiene que atender a diferentes *stakeholders*, incluyendo entre ellos a interlocutores como la competencia o los agentes reguladores. La información del ecosistema competitivo puede conducir incluso a propuestas estratégicas relacionadas con cambios en la organización. La implantación de los cambios debe establecerse como un proceso a largo plazo, sin embargo, la visión a largo plazo no debe contraponerse a la implantación de cambios operativos puntuales con el fin de responder a las necesidades inmediatas de determinados *stakeholders* como los clientes.

La delimitación teórica establecida sobre orientación al mercado está relacionada con diferentes enfoques relativos a la gestión estratégica, como son la teoría de los *stakeholders*, la teoría de la contingencia o la teoría de recurso y capacidades. No obstante, diferentes autores entienden y definen la diferencia formal existente entre clientes y consumidores. Los consumidores corresponden a aquellas personas físicas o jurídicas responsables de una acción concreta relativa a la adquisición de determinados bienes o servicios, implicando una transacción financiera. Por el contrario, el concepto de cliente hace referencia a una relación mucho más amplia entre los actores intervinientes. Así, se hace referencia a todos aquellos agentes implicados en el proceso de una adquisición de un bien o servicio sin que necesariamente hagan referencia a la figura implicada en la transacción financiera (Kiloh, 1998). En consecuencia, el concepto de cliente puede llegar a abarcar el concepto de *skakeholder*.

La literatura ha establecido en algunos casos una equiparación entre la orientación al mercado y la orientación al cliente. La equiparación introdujo matices diferenciadores entre ambos conceptos relacionados con el grado de información. La orientación al cliente requiere información amplia del mercado para poder llegar a responder a las necesidades presentes y futuras que pueden llegar a condicionar a la organización. Por lo tanto, el elemento más significativo del análisis de la información corresponde con los clientes, a pesar de tener también relevancia la información relativa a los competidores porque estos podrían tener influencia sobre las acciones llevadas a cabo sobre el cliente. Sin embargo, la orientación al

mercado exigía una mayor información por parte del mercado y los *stakeholders* que la requerida en el caso de la orientación al cliente.

En el caso de los mercados sanitarios y biotecnológicos los enfoques establecidos por la orientación al mercado constituyen una práctica necesaria para la implantación de los nuevos productos. La aplicación práctica en el campo sanitario de los nuevos avances aportados por la investigación básica requiere la alineación con las necesidades sanitarias. En caso contrario, la consolidación en el mercado de las nuevas aportaciones será dificultosa. No obstante, el logro de la unificación de los intereses de las organizaciones no se establece solo a través de la definición de la definición correcta de las características de los productos desde el punto de vista del marketing. La velocidad de desarrollo de nuevos productos basados en el avance de las TGs requiere que las organizaciones estén dirigidas a la consolidación de productos y servicios acorde con las necesidades de los clientes y no como una adaptación posterior a su desarrollo.

La orientación de la organización tanto al mercado como a los clientes constituyó una necesidad para establecer acciones conjuntas por parte de la organización a lo largo del diseño de las estrategias de marketing, considerándolas una acción coordinada por parte de toda la empresa. El objetivo final de las estrategias debe quedar determinado en todo momento por la rentabilidad, entendiendo los resultados como un elemento integrante de la orientación al mercado. Los elementos que constituyen la orientación al mercado definida por Kohli y Jaworski (1990) queda resumido en la Figura 1.

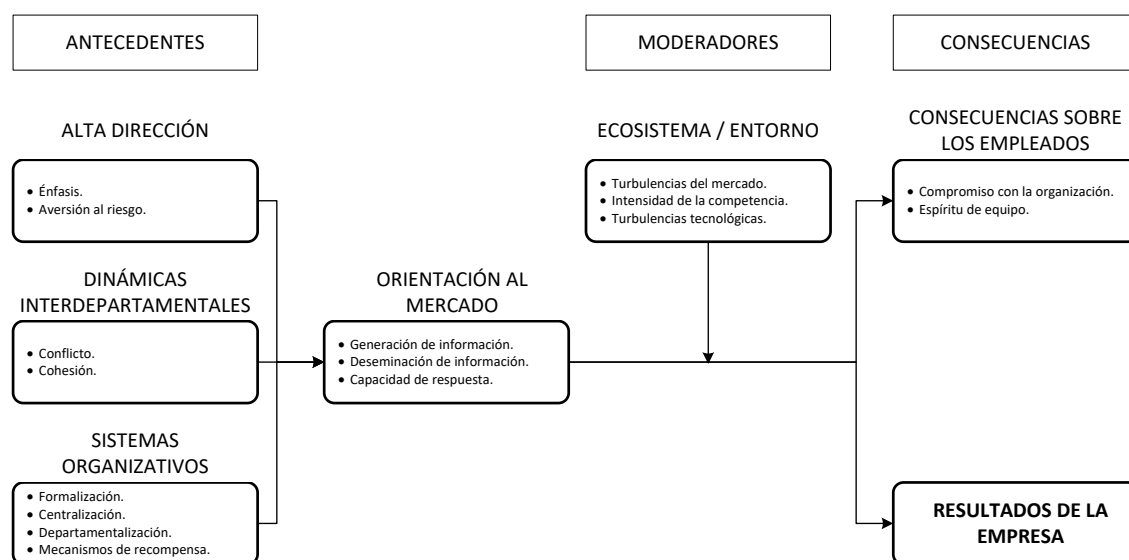


Figura 1. Modelo de Orientación al Mercado de Jaworski y Kohli (1993), adaptación de figura 1 "Antecedents and Consequences of Market Orientation" de Jaworski y Kohli (1993).

Los procedimientos de comunicación constituyen un elemento muy relevante en la conceptualización de Kohli y Jaworski (1990) sobre la orientación al mercado porque constituyen una herramienta muy relevante para la adaptación de la organización a los

cambios producidos en el mercado. La información es una cuestión que afecta a todos los niveles de la organización. La relevancia del flujo de información deriva de la necesidad de que todos los niveles de la organización dispongan de toda la información requerida, pero se considera que la dispersión horizontal debe ser cuidada porque puede generar distorsiones en los objetivos establecidos por la dirección. Es decir, la diseminación horizontal de la información permite a cada una de las unidades de decisión disponer de información relevante que puede conducir a un incremento de la conflictividad inter-departamental, un menor grado de concesión y la pérdida de calidad de la información transferida a la organización. Por ello, la dirección tiene gran relevancia en el control y diseminación de la información. Dado que la implicación de la dirección está relacionada con la capacidad para conocer la situación del mercado y generar implicación de la estructura de la organización para atender a las nuevas necesidades y requerimientos (Maltz & Kohli, 2000). El conjunto de procesos puede hacer uso de medios tanto formales como informales con el fin de lograr sus objetivos. Las principales aportaciones realizadas por aproximación aportada por Jaworski y Kohli (1993) se recogen en la Tabla 1.

El modelo de Kohli y Jaworski (1990) se ha citado expresamente en la literatura, pero también ha estado sometida a críticas respecto a diversos aspectos como la falta de relación específica entre los conceptos de marketing, la medición de la efectividad y los componentes de la orientación al mercado. Además, la falta de un soporte teórico que sustente sus posiciones también ha supuesto un punto de controversia sobre su posición respecto a la orientación al mercado. Pero, sobre todo se han planteado problemas relacionados con la complejidad de los procesos internos de las empresas. La conflictividad interdepartamental presenta estructuras y soluciones más complejas que Kohli y Jaworski trata de eludir mediante la orientación al mercado, sin abordar los problemas derivados de la gestión de la organización.

#### Modelo de Narver y Slater (1990).

La propuesta sobre la orientación al mercado ofrecida por Narver y Slater (1990) presenta un enfoque cultural de la organización. La orientación al mercado implica la necesidad de que la empresa en su conjunto disponga de una cultura organizativa dirigida a generar un valor superior comparativamente que pueda ofrecer al cliente (Narver & Slater, 1990). El valor superior puede conducir a generar ventajas competitivas sostenibles en el tiempo que permitan el acercamiento de los clientes a la organización. Al igual que la perspectiva aportada desde la gestión estratégica de las organizaciones, el enfoque planteado por los autores trata de generar continuas ventajas competitivas que permitan mantener y consolidar la posición de la empresa en el mercado. La posición teórica introduce dos conceptos relevantes como son el posicionamiento diferencial respecto a las necesidades del consumidor y la dimensión de largo tiempo. La dimensión temporal a largo plazo es un concepto derivado de la definición de las ventajas competitivas que establecen como requisito la sostenibilidad en el tiempo más allá de la inmediatez de las necesidades expuestas por los clientes.

*Tabla 1. Aportaciones del modelo de Jaworski y Kohli (1993), adaptado de (Agirre & Reinares, 2009).*

---

<b>ANTECEDENTES</b>	
Alta dirección:	
Énfasis.	A mayor énfasis, mayor generación de información y mayor respuesta a los desarrollos del mercado.
Aversión al riesgo.	A mayor aversión al riesgo, menor respuesta de la organización.
Dinámicas Interdepartamentales:	
Conflicto.	A mayor conflicto interdepartamental, menor diseminación de la información y menor respuesta de la organización.
Cohesión.	A mayor conexión interdepartamental, parece darse una mayor orientación al mercado.
Sistemas organizativos:	
Formalización.	La formalización no parece estar relacionada con la orientación al mercado.
Centralización.	A mayor centralización, mayores dificultades para implementar la orientación al mercado.
Departamentalización.	La departamentalización no parece tener relación con la orientación al mercado.
Sistemas de remuneración.	Los sistemas de remuneración basados en factores como la satisfacción del consumidor favorecen la orientación al mercado.
<b>CONSECUENCIAS</b>	
Resultados empresariales.	A mayor orientación al mercado mejoran los resultados empresariales cuando éstos están valorados a través de mediciones subjetivas.
Resultados de los empleados.	
Compromiso.	A mayor orientación al mercado, mayor compromiso de los empleados con la organización.
Espíritu de equipo.	A mayor orientación al mercado, mayor espíritu de equipo de los empleados de la organización.
Respuesta del cliente	A mayor orientación al mercado, más clientes satisfechos.
<b>MODERADORES</b>	
Turbulencia de mercado.	Mayor conexión entre la orientación al mercado y el rendimiento con niveles variantes de la inestabilidad del mercado, intensidad de la competencia y turbulencia tecnológica.
Intensidad Competitiva.	
Turbulencia Tecnológica.	

---

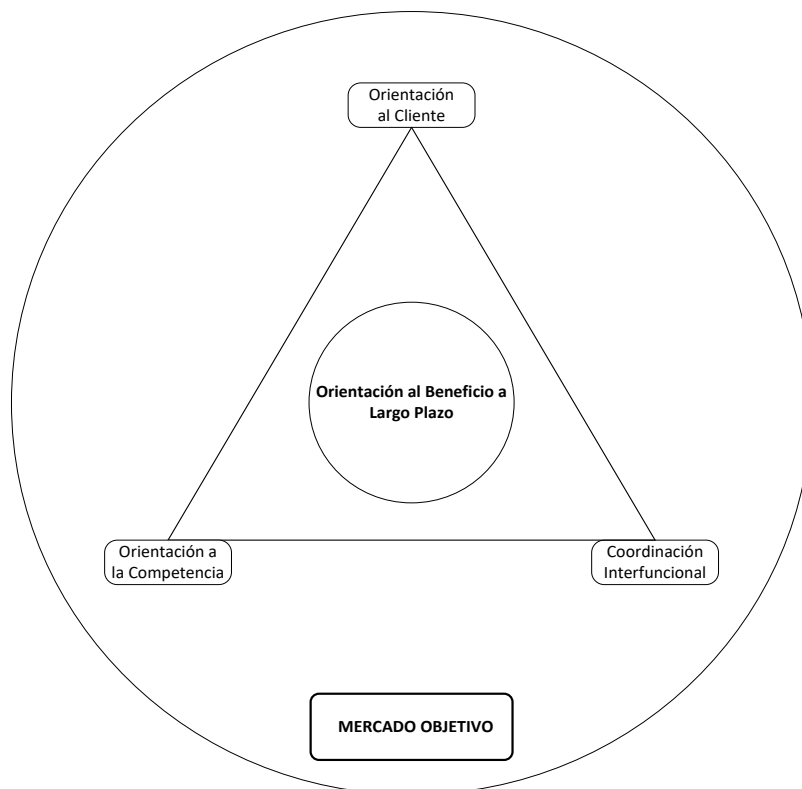
La posición conceptual de los autores integra la orientación al cliente, la orientación a la competencia y la coordinación internacional de la organización. Las tres orientaciones de la organización deben implantarse a través de una perspectiva de toma de decisiones a largo plazo con el objetivo de alcanzar rentabilidad de la empresa. La representación gráfica de los conceptos queda representada en el modelo recogido en la Figura 2. Las orientaciones al cliente y la competencia implican el control de la información de clientes y competidores con el objetivo de generar de forma continua valor sobre el cliente. El valor generado para los clientes conlleva un incremento de los beneficios para la empresa. La orientación al mercado, sin embargo, se diferencia de la orientación al cliente también la perspectiva de los autores al establecer que esta última tiende a definirse en el corto plazo, reactiva y centrada en las necesidades de los clientes (Slater & Narver, 1998). Por el contrario, la orientación al mercado se establece como la culminación de un proceso de aprendizaje de la organización respecto del mercado que maximiza los beneficios potenciales que puede llegar a lograr (Slater & Narver, 1999). La orientación a la competencia planteada por Narver y Slater (1990) ofrece la posibilidad de contrarrestar el impacto a corto plazo de las fortalezas de la competencia, mientras que contrarresta las estrategias de los competidores actuales y futuros. Finalmente, la coordinación inter-funcional permite generar valor a partir de cualquier eslabón de la organización mediante su coordinación. La posibilidad de la creación de valor emerge de la información aportada a la empresa en todo momento (Asomaning & Abdulai, 2015; Ross Wooldridge & Minsky, 2002).

En investigaciones más actuales incluso se ha establecido una relación positiva entre la coordinación de la organización dentro de una orientación al mercado y los resultados de la organización en situaciones de crisis económica (Frösén, Jaakkola, Churakova, & Tikkanen, 2016). Si bien se ha determinado una relación entre los componentes comportamentales de la empresa y su rendimiento, no ha podido establecerse una relación directa entre los criterios de decisión y las actitudes comportamentales de los diferentes recursos de la organización.

El concepto de orientación al mercado planteado por Narver y Slater (1990), al igual que lo ocurrido con la aproximación canónica establecida por Kohli y Jaworski (1990), ha sido considerada sinónimo de la orientación al cliente a lo largo de la literatura. Así, la fundamentación teórica se ha entendido parte del cuerpo de conocimiento del marketing y no como un área relativa a la gestión estratégica de la empresa (Deshpandé & Farley, 1998). Sin embargo, la situación de la teoría comienza a ser discutida por algunos autores que determinan la relación existente entre la orientación al mercado y los resultados obtenidos por la organización mediante la estimación de la rentabilidad de la inversión (ROI o ROA) (Appiah-Adu & Ranchhod, 1998). Desde el punto de vista de la investigación empírica, el número de trabajos desarrollados con el objetivo de encontrar las relaciones existentes entre la orientación al mercado y los resultados obtenidos por la organización han ido creciendo en los últimos años, encontrando resultados diferentes (Armstrong & Taylor, 2014; R. Y. K. Chan, He, Chan, & Wang, 2012; Han, Kim, & Srivastava, 1998; Kumar, Jones, Venkatesan, & Leone, 2011; J. Y. Murray, Gao, & Kotabe, 2011). También se han publicado trabajos estableciendo la relación entre la orientación al mercado y los beneficios de la organización (Sørensen & Slater,



2008), incluso en las especificaciones de los sectores biotecnológicos (V. Lorenzi & Sørensen, 2014).



*Figura 2. Modelo de Orientación al Mercado de Narver y Slater (1990), adaptación de figura 1 "Market Orientation" de Narver y Slater (1990).*

Las dos aportaciones canónicas realizadas sobre la orientación al mercado presentan similitudes y complementariedades. Las dos aportaciones se establecen como un constructo continuo y no dicotómico. Las similitudes también pueden establecerse a través de diversos componentes (Cadogan & Diamantopoulos, 1995; Diamantopoulos & Hart, 1993). En primer lugar ambos enfoques establecen que el fin último de la orientación al mercado es la satisfacción de las necesidades y deseos de los clientes mediante la creación de un valor superior para estos clientes. Además, ambas propuestas establecen la competencia de generar orientación al mercado en el conjunto de la organización y no sólo en el departamento de marketing a través de sus estrategias. La orientación al mercado se establece como un elemento comportamental y no procedimental en el seno de la organización. Las dos aportaciones enfatizan los procesos para la obtención de información del mercado (clientes y competidores) que debe ser compartida con la totalidad de la organización convirtiéndola en un recurso útil. Finalmente, continuando los anteriores procesos de información y condicionamiento externo se enfatiza la necesidad de una orientación externa de la empresa para lograr incrementar los beneficios logrados.

Así como se establecen similitudes entre ambos enfoques teóricos también se pueden establecer diferencias entre ambas aproximaciones teóricas. El planteamiento presentado por Narver y Slater (1990) se plantea la orientación al mercado como un concepto cultural en el seno de la organización, producto de un conjunto de valores y comportamientos. La cultura de la organización trata de obtener una mayor rentabilidad mediante una mejor gestión de los clientes y competidores. En contraposición, la propuesta sobre orientación al mercado ofrecida por Kohli y Jaworski (1990) interpreta el concepto inherente al área de marketing. Los autores centran la conceptualización del concepto en los clientes y los competidores y establecen la relevancia de la respuesta de la organización para cubrir las necesidades del consumidor.

Si bien el conjunto de las empresas biotecnológicas debe estar dirigida hacia un desarrollo en función de las necesidades de un mercado muy exigente respecto a las características de los productos y servicios adquiridos, el enfoque del diseño de las estrategias de marketing guarda una especial relevancia en el área. Por tanto, la comercialización de los servicios y productos relacionados con las TGs tiene que orientarse a cubrir las necesidades del mercado sanitario para lograr una mejor integración en las carteras de servicios de los sistemas sanitarios.

### **2.2.1. LANZAMIENTO DE NUEVOS PRODUCTOS.**

Las diferentes posiciones teóricas planteadas en las áreas de la gestión estratégicas han sido trasladadas al conocimiento y práctica habitual de las empresas desde diferentes perspectivas. En concreto mediante la creación de estrategias específicas en el área del marketing con el objetivo de tratar de mejorar la posición de las empresas (Mancuso & Tonelli, 2014). A pesar de la relevancia del conocimiento de las necesidades de los clientes para cubrir sus demandas planteadas desde las teorías de gestión estratégica, la teoría de orientación al mercado o el desarrollo teórico del área de marketing redefiniendo el paradigma consumidor-producto, solo han mantenido el elemento común, determinando que la demanda de productos y servicios constituye una debilidad estructural para las empresas. No obstante, los clientes siguen deseando ser sorprendidos, motivados para la compra y buscan la satisfacción de sus necesidades, más allá de la de cubrir unas necesidades concretas.

Una consecuencia de las dificultades que afrontan los productos para afrontar las necesidades de los clientes se proyecta con especial fuerza en los momentos iniciales de la comercialización, el lanzamiento al mercado de los nuevos productos. El lanzamiento de un nuevo producto debe afrontar si el mercado ofrece la oportunidad al producto o servicio de comprobar si algunas de sus motivaciones o necesidades pudieran comenzar a ser satisfechas. Por esa razón, esta etapa constituye la actividad más crucial para la estrategia de marketing (Blundell, Griffith, & van Reenen, 1999; P. T. Kotler & Keller, 2011; Urban & Hauser, 1993). La dificultad que constituye el proceso de lanzamiento se constatada debido a que más del 70% de los nuevos productos comercializados fracasan durante el primer año (Kotler & Armstrong, 2011). En consecuencia determinar los factores que condicionan el éxito o fracaso de un producto en el mercado es determinante para una organización. El control de los factores de

éxito de los nuevos productos puede permitir el éxito y lanzamiento efectivo de los nuevos productos logrando una estructura continua en las ventas (Calantone & Di Benedetto, 1988; Cooper & Kleinschmidt, 1987; Di Benedetto, 1999; Maidique & Zirger, 1984). Además, en muchas nuevas empresas asociadas a sectores tecnológicas, *startups*, el lanzamiento exitoso de los nuevos productos puede constituir la única posibilidad de supervivencia. El desarrollo y lanzamiento de un producto puede constituir el período financieramente más arriesgado y costoso que en caso de fracaso puede conducir al fracaso del proyecto empresarial (Cooper & Kleinschmidt, 1987; Guiltinan, 1999; Hultink, Griffin, Hart, & Robben, 1997; Li & Zhu, 2009).

Sin embargo, establecer con claridad la diferencia el éxito y el fracaso no es una tarea fácil y su definición tiene una notoria influencia sobre el análisis realizado respecto al resultado de los procesos de lanzamiento. A su vez, la conclusión alcanzada sobre el resultado en el mercado de un producto basada en la definición de éxito condiciona el análisis de factores que afectan al lanzamiento de un nuevo producto realizado y las estrategias de marketing derivadas (Hart, 1993). Desde la literatura se han realizado varias aportaciones a la delimitación del concepto, si bien existe controversia sobre la definición de aspectos como la dimensión temporal o la tipología de productos o empresas (Cooper & Kleinschmidt, 1987). El análisis de los mercados de consumos se estableció como posible definición del concepto de éxito “el logro de al menos el 80% de 26 semanas de ventas por distribuidora después de 2 años” (Capatina & Draghescu, 2015). Sin embargo, el interés sobre el concepto de éxito no estriba solamente sobre las ventas sino sobre los factores que conducen a que se produzca la venta para facilitar el procedimiento de lanzamiento (Cooper & Kleinschmidt, 1987).

La investigación empírica respecto al lanzamiento de productos comenzó a desarrollarse a principios de los 1990. La publicación del *Manual de Desarrollo de Nuevos Productos* de la *Product Development & Management Association* (PDMA) constituyó un impulso para el desarrollo del campo en el área industrial, con más de 20 publicaciones relacionadas en menos de 10 años (Calantone & Di Benedetto, 2007). En esta literatura, el lanzamiento de nuevos productos ha centrado sus análisis en los factores que determinan el éxito de los procesos de lanzamiento (Calantone & Di Benedetto, 2007; Langerak, Hultink, & Robben, 2004; Tsai, Huang, & Tsai, 2013). El análisis empírico de factores se ha desarrollado en diversos sectores (Calantone & Benedetto, 2012), incluido el sanitario (Chan et al., 2012; Tsai et al., 2013). Sin embargo, muy pocos han abordado los factores que afectan al lanzamiento de las TGs al mercado sanitario. Este estudio aporta una visión conjunta de los factores que dificultan el proceso de incorporación de las TGs en la práctica clínica en su conjunto, logrando establecer las áreas relevantes durante el lanzamiento de las nuevas tecnologías y productos que pueden condicionar su éxito.

Las empresas deben conocer los condicionantes que podrían afectar al lanzamiento de sus productos con el fin de poder ofrecer una respuesta frente a las reacciones del mercado. En consecuencia, el lanzamiento de nuevos productos queda totalmente alineado con los principios teóricos establecidos por la orientación al mercado (Gruenwald, 1997). La determinación de los factores tiene como elementos relevantes la comprensión de las

necesidades de los clientes, la estructura del mercado en el que se opera así como las características del ecosistema competitivo en el que se interactúa (Soni & Cohen, 2004). No obstante, las particularidades de los productos pueden requerir el control de diferentes condicionantes adicionales que carecen de relevancia en casos distintos. La respuesta a las peculiaridades de los productos requiere una definición previa al lanzamiento, temprana y clara del producto. Al mismo tiempo, desde el punto de vista del marketing la definición del producto debe abordar cuatro dimensiones principales, el mercado objetivo, la ventaja aportada por el nuevo producto, la estrategia de posicionamiento y las características o atributos aportados.

El lanzamiento de productos también ha planteado una perspectiva diferente atendiendo a la relevancia de las decisiones tomadas en el proceso de lanzamiento (Capatina & Draghescu, 2015) y considerado con anterioridad al análisis de factores. El éxito de los procedimientos de lanzamiento podrían responder al rendimiento de las decisiones estratégicas y tácticas tomadas desde la gestión estratégica de la organización (por ejemplo, (Hultink et al., 1997). El enfoque de investigación relativo al análisis de las estrategias y las tácticas se extendió con posterioridad a áreas la logística global (Bowersox, Stank, & Daugherty, 1999), las características de la innovación aportada por los nuevos productos (Debruyne et al., 2002) o la orientación al mercado (Langerak et al., 2004). Además, también han sido consideradas relevantes las interacciones que se establecen en la etapa de lanzamiento por diferentes elementos intervinientes como la coordinación con el canal de distribución (Guiltinan, 1999; Hultink et al., 1997). Finalmente, una de las interacciones más relevantes corresponde a elementos clave de la estrategia de marketing que pueden llegar a ser controlados por la gestión de la organización, en particular la definición de precios. No es raro en el lanzamiento de nuevos productos que una definición inconveniente en este ámbito, fijando precios erróneos en función de los potenciales ingresos generados por los precios altos, conlleve el fracaso del producto.

El análisis del lanzamiento de productos atendiendo a las estrategias de marketing establece la necesidad de una diferencia entre estrategias y tácticas. Las decisiones estratégicas se definen como los mecanismos encargados de dar solución a los problemas directos que surgen de los productos y del mercado. Las soluciones aportadas por el binomio formado entre producto y mercado a las necesidades manifestadas por los clientes y condicionadas por el entorno del mercado deben ser abordadas desde un enfoque estratégico. Así, las decisiones tomadas durante el diseño y aplicación de las estrategias deben llevarse durante las fases incipientes del desarrollo de los productos y no suelen ser modificadas a lo largo del tiempo.

Las modificaciones en las estrategias sobre el lanzamiento de nuevos productos suelen ser poco frecuentes porque implican altos costes al corresponder con procedimientos globales que requieren profundas modificaciones (Garrido-Rubio & Polo-Redondo, 2005). Las estrategias deben responder a preguntas relacionadas con el qué, cuándo, dónde o porqué se debe desarrollar el producto, en consecuencia, son fases que terminan pronto en la vida de los nuevos productos (Calantone & Di Benedetto, 2007). Las decisiones estratégicas están

relacionadas con el mercado, el liderazgo o el seguimiento, por lo tanto, guardan una estrecha relación con las decisiones sobre la innovación relativa que implican respecto a los nuevos productos (Guiltinan, 1999).

El análisis sobre el diseño de las estrategias ha constituido una línea importante de trabajo incidiendo en áreas relacionadas con el posicionamiento de los productos, la evasión de los competidores y la innovación en mercados consolidados (Hultink, Hart, Robben, & Griffin, 2000), ya que el correcto diseño de estrategias competitivas podrían constituir factores clave para lograr el éxito. No obstante, la consideración de las estrategias competitivas como factores determinantes de éxito es un punto en discusión, considerando ambos elementos cuestiones independientes (Cooper & Kleinschmidt, 1987). Las estrategias y sus características pueden ser diversas y estar basadas en aspectos diversos de los productos como las características tecnológicas, las peculiaridades del mercado, la reducción de costes causada, la innovación desarrollada o la imitación llevada a cabo.

En el caso de los mercados biotecnológicos y sanitarios los factores relacionados con la innovación tecnológica que permite la traslación de nuevo conocimiento a la práctica clínica constituyen importantes elementos estratégicos. El acceso al mercado de las TGs se encuentra afectado por diversos factores comunes a los sectores tecnológicos. Sin embargo, los requerimientos impuestos por el mercado sanitario derivados de los principios de la medicina de la evidencia (Sackett & Rosenberg, 1995) constituyen un factor limitante para las empresas que condiciona el diseño de las estrategias. La literatura publicada recoge la necesidad de cambios en una de las áreas relacionadas con el proceso de lanzamiento de nuevos productos, los modelos de validación de las TGs requeridos para su comercialización sanitaria. Las propuestas entienden necesario un acomodo de los protocolos administrativos para lograr mayor efectividad ajustando los modelos a las características de estas tecnologías (Guzauskas et al., 2012; Roth et al., 2011a).

Las decisiones tácticas por su parte incluyen decisiones relacionadas con el marketing mix, el *branding* de productos, el soporte a las ventas y la distribución, las actividades de promoción, las decisiones de tiempo o las decisiones de precios. El conjunto de actividades que cubren las acciones tácticas responden a la necesidad de establecer el procedimiento práctico de lanzamiento del nuevo producto. Las decisiones tácticas se toman generalmente después de que se ha decidido la estrategia de lanzamiento, y pueden verse influidas por decisiones estratégicas previamente tomadas (Di Benedetto, 1999; Guiltinan, 1987). Las tácticas respecto a los productos mantienen una coherencia con el conjunto de la organización y se relacionan con las políticas generales de la empresa respecto a la marca o la estructura de los productos (Hultink et al., 2000). La promoción constituye una de las tácticas esenciales para el éxito de los productos porque debe lograr la diferenciación del producto frente a la competencia. No obstante, los costes necesarios para lograr emprender acciones de promoción suelen ser altos para la organización, a pesar del potencial impacto positivo que puede ser logrado. La contraposición entre el impacto positivo de la promoción y los riesgos comerciales ha sido expuesta en la literatura al entender que las promociones agresivas podrían derivar en un

incremento de la competencia (Debruyne et al., 2002). El precio constituye también una herramienta muy relevante en el conjunto de instrumentos posibles para los procedimientos de comercialización. El precio es entendido como la suma de todos los valores que los clientes entregan para obtener el beneficio de tener o usar un producto o servicio (Kotler & Armstrong, 2011). Así, el precio constituye un elemento transaccional que causa un esfuerzo a los clientes y, en consecuencia, tiene una alta relevancia sobre la demanda de un producto o servicio. Esta herramienta constituye el único instrumento de mercadotecnia capaz de producir beneficio para la empresa y es el elemento más flexible para su fijación y uso táctico (Kotler & Armstrong, 2011). En consecuencia, la capacidad para producir beneficio y recuperar la inversión hace que sea especialmente cuidado en un sector industrial como el biotecnológico donde las inversiones necesarias en I+D son elevadas y continuas para poder subsistir (Díaz, Muñoz, & Espinosa de los Monteros, 2001). Las tácticas para la comercialización también abarcan otras herramientas relevantes al margen de la promoción como la definición de marca (Kotler & Armstrong, 2011) o la cobertura de mercado, que también pueden constituir factores muy significativos para favorecer el acceso al mercado (Lambkin, 1988).

Las dificultades que presentan las TGs en el mercado requieren cambios en la industria biosanitaria dirigidos a lograr cubrir las exigencias de los sistemas sanitarios. La alineación de las necesidades de las organizaciones sanitarias con la industria requiere de modificaciones en las estrategias de marketing, dirigidas a diseñar y mostrar sus productos de un modo adecuado. Sin embargo, también requiere cambios estructurales en la gestión de un sector industrial marcado por la alta velocidad de cambio en las bases científicas y posibilidades sanitarias que lo definen. Por lo tanto, la gestión de las organizaciones debe recoger e incorporar todos aquellos factores que condicionan el desarrollo de sus productos y gestionar adecuadamente los cambios sanitarios inducidos por la incorporación de las TGs. Además, debe atender los condicionantes desde múltiples aspectos porque el mercado sanitario está constituido por múltiples stakeholders con intereses y exigencias particulares.

### **2.3. CÁNCER DE MAMA.**

Una de las áreas en las que la implementación de los TGs se ha desarrollado significativamente corresponde al cáncer de mama. Los daños producidos en la calidad de vida de los pacientes como consecuencia de los tratamientos aplicados han impulsado la comercialización e implantación de diversos test analíticos. Además, el alto coste derivado de dichos test requiere de herramientas objetivas para tomar la decisión de implantar estas tecnologías en las carteras de servicio asistenciales. Las evaluaciones económicas de los test diagnósticos desarrollados en torno a esta neoplasia permiten una gestión estratégica que controla el presupuesto disponible de modo más equilibrado en el conjunto asistencial.

El apartado actual describirá las características que definen el cáncer de mama, mostrando sus características, clasificaciones del carcinoma mamario y en ahondando en las características propias del cáncer de mama en estadio temprano. Además, se describirán los tratamiento

aplicados a los pacientes y se describirá el test Oncotype Dx®. El TMG seleccionado está incorporado a la cartera asistencial del Servicio Vasco de Salud en la actualidad y se desarrollará su evaluación económica como ejemplo de un criterio objetivo para valorar una nueva tecnología sanitaria.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres y uno de los tres más comunes en todo el mundo, junto con el cáncer de pulmón y de colon. En 2012, casi siete millones de personas fueron diagnosticadas en todo el mundo con cáncer de mama y alrededor de medio millón de personas murieron a causa de esta enfermedad (Harbeck & Gnant, 2016). En consecuencia, se estima que una de cada ocho – diez mujeres sufrirán cáncer de mama a lo largo de su vida. La mortalidad por cáncer de mama en América del Norte y la Unión Europea (UE) ha disminuido gracias a terapias sistémicas eficientes y programas de detección temprana de la enfermedad, pero se estima que la progresión de decesos continúa creciendo. A pesar de constituir la menor tasa de incidencia en la Unión Europea se ha producido un considerable incremento en los últimos años, en especial en las décadas comprendidas entre 1970 y 1990 (Lacey, Devesa, & Brinton, 2002). El cáncer de mama sigue siendo la causa más común de muerte por cáncer en los países emergentes. Así, en América del Sur, África y Asia, la incidencia de cáncer de mama está aumentando, probablemente a causa del cambio en el estilo de vida y la puesta en marcha de programas de detección temprana de la enfermedad. La mortalidad también está aumentando como consecuencia de una falta de acceso a las técnicas diagnósticas y terapéuticas. En los países desarrollados el cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón (Harbeck & Gnant, 2016).

La distribución del cáncer de mama en España presenta un promedio de 16.000 casos diagnosticados anualmente, con una tasa ajustada por edad 67 por 100.000 respecto al año 1998 (López-Abente Ortega et al., 2005). Respecto a la mortalidad causada por el cáncer de mama en España comienza un descenso en el año 1992, a un ritmo del 2% anual que presenta una distribución en el conjunto de las Comunidades Autónomas desigual. El descenso de la mortalidad más acusado se produjo en es aquellos territorios más rápidos en implantar programas de cribado para la detección precoz del cáncer de mama como Navarra (descenso anual del 8%), la Rioja o Castilla-León en 1990.

En la comunidad autónoma del País Vasco el cáncer de mama representa el tumor maligno más frecuente entre las mujeres, ya que uno de cada cuatro diagnósticos en el territorio corresponde a un carcinoma de mama. Sin embargo, al igual que ocurrió con otros territorios, la implantación de programas de diagnóstico precoz en 1996 facilitó el descenso de la mortalidad, a pesar del problema de salud pública que supone el cáncer de mama. Así, el descenso de la mortalidad fue del 2.8% anual desde el año 1992. La tasa ajustada de mortalidad descendió de 26 a 17.6 en el intervalo 1996 – 2008, dando lugar a un incremento de la supervivencia derivada de la los programas de diagnóstico temprano y la efectividad de los tratamientos (Izarzugaza et al., 2010). Sin embargo, la incidencia del cáncer de mama ha aumentado significativamente al margen de los programas de diagnóstico precoz, siguiendo

las previsiones establecidas para el resto de la Unión Europea. El incremento de casos diagnosticados ha pasado de 687 en 1986 a 1226 en 2006, atendiendo a las tasas ajustadas por edad para el mismo período se establece de 65,0 a 86,9 (Izarzugaza et al., 2010).

El cáncer de mama ha sido relacionado con diversos factores de riesgo que modifican las características hormonales como la menarquia temprana, la menopausia tardía, la edad tardía del primer parto o la obesidad en mujeres posmenopáusicas entre otros. La gran influencia hormonal presentada por el cáncer de mama fuerza la consideración de estos factores de riesgo. Así, la terapia hormonal adyuvante ha logrado relevantes resultados en la supervivencia de estas pacientes en conjunción con la quimioterapia.

### **2.3.1. CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.**

Muchos de los cánceres de mama se desarrollan a partir de la mutación genética de una única célula o incluso de un pequeño grupo de células. La mutación que se produce en las células da lugar a irregularidades en los mecanismos de control de la división celular. El descontrol de los procesos de división ha estado ligado al concepto de inestabilidad de los genomas y se ha relacionado con la progresión de los carcinomas asociado a mecanismos de evolución darwiniana (mutación – selección) de las células somáticas (Attolini & Michor, 2009). Sin embargo, la investigación genómica comienza a extender estos conceptos gracias al avance sobre el conocimiento de la plasticidad celular (McCullough et al., 1998), abriendo nuevas líneas que permiten conocer su funcionamiento. No obstante, al margen de los mecanismos que conducen a la proliferación irregular de células, el acúmulo de células irregulares puede dar lugar a lesiones en los epitelios de los conductos galactóforos o en los lóbulos de la mama provocando carcinomas. Las alteraciones que se producen en los tejidos pueden ser muy diversas en cuanto a su estructura microscópica y su comportamiento biológico, dando lugar a su vez a diferentes tipologías de la enfermedad, con pronósticos y abordajes terapéuticos diferentes. Las diferencias en la clasificación de las tipologías se producen con arreglo a su localización topológica en la anatomía de la mama, los patrones de crecimiento presentados por los carcinomas o las características citológicas de los tejidos.

Los carcinomas de mama pueden diferenciarse con arreglo a la topología mamaria en la que se manifiestan. Así, los carcinomas pueden ser clasificados como ductales, carcinomas desarrollados en los conductos mamarios, o lobulares o lobulillares, carcinomas desarrollados en los lóbulos o extremos distales de los conductos mamarios. Las células que forman los carcinomas y tienen alta capacidad de división pueden ser liberadas y migrar a diferentes puntos del tejido circundante. Desde un punto de vista taxonómico los carcinomas que no se extienden a otros tejidos y las células que componen el tumor se mantienen agrupadas son denominados “in situ”. Por el contrario, los carcinomas mamarios que liberan células que migran a tejidos circundantes o incluso a otros órganos corresponden con subtipos histológicos metastásicos. Uno de los tejidos más fácilmente afectados por células cancerígenas migrantes corresponde a los ganglios linfáticos debido a la alta irrigación de conductos linfáticos conectados con la mama. Así, la afección metastásica de los ganglios linfáticos y su



extensión axilar es un buen indicador para establecer el estadio de la enfermedad y su pronosis. La invasión linfática y axilar es considerada un criterio relevante durante los procedimientos de toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante a seguir. El pronóstico sobre los carcinomas in situ es mejor que el presentado por los cánceres metastados, sin embargo, los procesos de metástasis axilar se producen en el 41% de los casos. El tratamiento requiere la intervención en la mama y en sobre los ganglios axilares en los casos en los que se produce metástasis axilar para evitar la extensión sistémica del cáncer a través del sistema linfático.

Los carcinomas presentan diferentes taxonomías que a su vez han permitido establecer tratamientos y pronósticos más precisos de la enfermedad. Las clasificaciones presentan dos enfoques diferentes, una aproximación histológica-patológica o una clasificación basada en criterios genéticos.

#### Taxonomía histológica.

La localización del tumor en la mama además de una posición topológica corresponde con características histológicas diferenciales que determinan riesgos asociados distintos. De este modo, desde un punto de vista taxonómico mantienen una posición diferente los carcinomas ductales y los lobulillares. Además, el riesgo asociado al cáncer varía en función de que exista metástasis axilar (también denominada infiltración) por lo que dentro de cada una de las clasificaciones se establecen subtipos diferenciados. La arquitectura histológica y los patrones de crecimiento que presentan las células neoplásicas, las características citológicas y las células necróticas determinan la clasificación de los tumores.

Los carcinomas ductales in situ dan lugar a lesiones en los tejidos heterogéneas desde el punto de vista histológico y biológico. La lesión en los tejidos se produce por una proliferación presumiblemente maligna de las células que constituyen el epitelio del sistema de conductos de la mama. La condición de “in situ” establece que la proliferación se produce localmente y no se extiende a la axila ni el sistema linfático. La singularidad y combinación de estas características establece cinco grandes criterios de clasificación: Tipología comedo, tipología cribiforme, tipología micropapilar, tipología papilar y tipología sólida (Vinay, Abul, & Jon, 2014). No obstante, pueden presentarse modificaciones en los criterios con el fin de establecer una mayor precisión en la caracterización de diferentes carcinomas diferenciando tipologías como células en anillo, diferenciación neuroendocrina o células gigantes multinucleadas, células metaplásicas apocrinas y características escamosas (carcinoma escamoso in situ). El carcinoma ductal in situ corresponde con la mayoría de los cánceres de mama, a pesar de poder presentarse en etapas o estadios diferentes (Lakhani, Ellis, Schnitt, Tan, & van de Vijver, 2012).

El carcinoma ductal infiltrado corresponde al carcinoma de mama invasivo más común, constituyendo el 70% – 80% de las lesiones invasivas. Las agrupaciones celulares que presenta construyen cordones y nudos configurando estructuras glandulares, con una actividad citológica muy diversa, desde una baja actividad hasta una actividad altamente maligna. Las células cancerígenas malignas inducen una respuesta fibrosa infiltrándose en el parénquima de

la mama y constituyen una densa masa que radiológicamente y ecográficamente son apreciablemente sólidas. La severidad de los carcinomas ductales infiltrados se establece mediante una escalada de 3 grados determinada por sus características citológicas (Tabla 2). La variación morfológica de los carcinomas ductales constituye un grupo heterogéneo que da lugar a sub-clasificaciones adicionales diversas (Makki, 2015).

El carcinoma lobular in situ corresponde con una lesión no invasiva que se produce en los lóbulos y extremos distales de los conductos de la mama. El diagnóstico no es habitual y se produce de modo incidental durante la exploración mamaria por diferentes razones ajenas a la búsqueda de una lesión lobular in situ, como puede ser una alteración en el tejido fibroso de la mama o la presencia de un fibroadenoma (Fattaneh & Peter, 2003). La detección de los carcinomas lobulares in situ es más frecuente en mujeres pre-menopáusicas que en post-menopáusicas, indicando una relación hormonal en el comportamiento o desarrollo de este tipo de lesiones. Estos carcinomas son utilizados como un indicador para estimar la presencia de lesiones que pudieran incurrir en riesgo de procesos carcinogénicos ductales o lobulares invasivos. El carcinoma se caracteriza por una sólida proliferación de células pequeñas con núcleo pequeño, uniforme y con bordes celulares variables. El citoplasma celular es eosinofilo y ocasionalmente presenta vacuolas citoplasmáticas suficientemente largas como para formar células con formas de sello (Hanby & Hughes, 2008). Las primeras descripciones de los carcinomas lobulares in situ establecieron un carácter maligno debido a la asociación de estas lesiones con cánceres invasivos, por lo que se consideró la mastectomía como un tratamiento adecuado. La evaluación de la investigación ha establecido que esta tipología de lesiones no conlleva potencialidad invasiva maligna, sin embargo puede estar asociada con un incremento en el riesgo invasivo del cáncer de mama (Vinay et al., 2014).

*Tabla 2. Severidad de los carcinomas ductales infiltrados.*

---

Grado 1	Bien diferenciados: Tumores compuestos por células infiltradas en el estroma conformando masas ganglionares sólidas bien diferenciadas. Núcleo raramente uniforme pero sin actividad mitótica.
Grado 2	Diferenciación moderada: Tumores con infiltración celular en el estroma constituyendo algunos ganglios sólidos diferenciados. Puede apreciarse pleomorfismo nuclear y cierta actividad mitótica.
Grado 3	Escasa Diferenciación: Tumores escasamente diferenciados con células infiltradas en el estroma formando ganglios aislados agrupados en nudos. Marcada morfología nuclear anormal y actividad mitótica elevada.

---

El carcinoma lobular infiltrado corresponde al segundo tipo de cáncer de mama invasivo más común, constituyendo entre el 5 y el 10% de las lesiones invasivas. El carcinoma presenta en muchos casos similitudes macroscópicas con el carcinoma ductal infiltrado. Sin embargo, en la

mayoría de los casos no se evidencia lesiones masivas y el tejido mamario suele presentar una consistencia normal o ligeramente firme. Algunos patólogos utilizan criterios inmunohistoquímicos para poder diferenciar entre el carcinoma lobulillar y el ductal infiltrados mediante el análisis de glicoproteínas trans-membrana, E-cadherina. Los carcinomas lobulillares infiltrados presentan células pequeñas que se infiltran incisivamente en el tejido conectivo laxo y adiposo de la mama de modo individual y aislado, siguiendo un patrón de fila aislada. Además, la reacción fibrosa provocada es mínima. La incidencia de estos casos es aislada pero pueden estar relacionados con otro tipo de carcinomas como los ductales in situ. En términos comparativos respecto a los carcinomas ductales infiltrados se aprecian diferencias al presentan mayor frecuencia respecto a la bilateralidad y multi-focalidad corporal. Además, la edad de las pacientes (relación con la menopausia debido a la dependencia hormonal) y el tamaño de los tumores es mayor (Fattaneh & Peter, 2003). La inactivación de la E-cadherina causada por mutaciones, pérdida de heterocigosidad o metilación son cambios moleculares característicos en ésta tipología de carcinomas, en concreto del subtipo pleomórfico. El pronóstico de las pacientes es mejor en el caso de los carcinomas lobulares infiltrados, con metástasis peritoneales, en meninges o gastrointestinales. No obstante, los resultados sobre la supervivencia de las recurrencias no son concluyentes y sus resultados son variables.

#### Taxonomía molecular.

El avance del conocimiento en las bases moleculares y genéticas sobre el cáncer ha permitido establecer diferentes clasificaciones en función de las características genómicas de los carcinomas (Perou et al., 2000). La primera clasificación estableció cinco subgrupos de cánceres en función de los patrones de expresión génica con relación a 496 genes. Los diferentes subgrupos constituyen líneas pronósticas, por tanto terapéuticas, diferentes (Sorlie et al., 2003). La clasificación estableció dos grupos en función a la presencia o ausencia de receptores de estrógenos (RE). Por su parte, los ER positivos se subdividen en dos grupos, luminales A y B respectivamente (Nielsen et al., 2004; Sorlie et al., 2003). Los ER negativos son subcategorizados como “*basal-like*” o HER-2/neu positivos (Ribeiro-Silva et al., 2005). Finalmente, se estableció un porcentaje de tumores como no clasificable o cáncer normal de mama (categoría actualmente erradicada desde la propuesta de Perou (2000)) (Perou et al., 2000; Rønnev-Jessen, Petersen, & Bissell, 1996).

*Tipologías Luminal A y B:* Los carcinomas expresan y regulan los genes ER y GATA3 (Nielsen et al., 2004). El pronóstico de los carcinomas tratados con hormonoterapia es bueno. La diferencia pronóstica entre ambas tipologías establece mejores perspectivas para los Luminal A. Esto es debido a que Luminal B presenta una expresión moderada del gen en células luminales de la mama, tiene mayores tasas de proliferación y menor tasa de receptores de progesterona (RP) (Perou et al., 2000), por lo que conduce a una menor efectividad de la hormonoterapia. Las tasas de proliferación celular quedan determinadas por marcadores proteicos asociados a la división celular como Ki-67.

*Tipología HER2/neu positivo:* Los tumores presentan expresión del protooncogen HER2/neu, un gen relacionado con el crecimiento anormal celular y localizado en el brazo grande del cromosoma 17, en la región 17q21.1. Los carcinomas de este tipo se manifiestan indistintamente asociados a tumores de mama tanto RE negativo o positivo. La caracterización histológica frecuentemente corresponde con carcinomas ductal in situ cuyo pronóstico es malo (Perou et al., 2000).

*Tipología basal-like o triple negativo:* Los cánceres de mama triples negativos se consideran un grupo heterogéneo de tumores, la mayoría de los cuales se presentan como cáncer de mama basal. Los carcinomas de esta tipología presentan muy baja o nula expresión del protooncogen HER-2/neu, los RE y RP. No obstante, no todos los cánceres de mama de tipo basal muestran un fenotipo negativo triple y no todos los cánceres de mama de tipo basal se estratifican como tumores de tipo basal por perfiles de expresión génica (Perou et al., 2000; Sorlie et al., 2003). La posibilidad de caracterización de los carcinomas basales como triple negativo varía en función de las técnicas analíticas y su sensibilidad diagnóstica. Así, las técnicas por inmunotinción clasifican el 71% de los cánceres basales en el subtipo triples negativo, mientras que el análisis mediante expresión genética clasifica el 77% (Bertucci et al., 2008). En general, los cánceres de mama triples negativos expresan un alto nivel de Ki67 como reflejo de la alta tasa de proliferación. La definición de la tipología es controvertida más allá de establecer la ausencia de los oncogenes RE, RP y HER-2/neu. Además, se ha constatado la presencia de proteínas de gran peso molecular como las citoqueratinas (CK5 o CK5 / 6, CK14, CK17, y EGFR, CKIT, P63, P-Cadherina, SMA, etc.) en las células epiteliales como consecuencia de la alta expresión génica, un elemento característico de esta tipología de tumores. Sin embargo, no todos los cánceres de mama triples negativos muestran el fenotipo de tipo basal y viceversa. Algunos estudios empíricos han establecido que la supervivencia de los carcinomas basales es peor en comparación con los otros subtipos moleculares, presentando sesgo por raza y por la mutación del gen BRCA1 (Fadare & Tavassoli, 2008). La tipología triple negativa suelen corresponder con carcinomas más agresivos, con metástasis habituales a pulmón y cerebro (Abati, Kimmel, & Rosen, 1990), desencadenando la muerte en periodos inferiores a 5 años tras el diagnóstico (Coates et al., 2015; Goldhirsch et al., 2013; Senkus et al., 2015). Actualmente, no se ha logrado consensuar un enfoque terapéutico específico respecto a estos tumores pero existen diversos estudios en desarrollo (Coates et al., 2015; Goldhirsch et al., 2013; Senkus et al., 2015). No obstante, se ha establecido que esta tipología de carcinomas presenta una buena respuesta a la quimioterapia neo-adyuvante y la respuesta a la quimioterapia adyuvante es diversa.

Las clasificaciones moleculares en la actualidad permiten la determinación de las tipologías moleculares a través de muestras tumorales embebidas parafinas fijadas con formalina. Las técnicas de detección pueden establecerse con técnicas multigénicas como las ofrecidas por Prosigna© (NanoString Technologies) o Blueprint© (Agendia). Además, los RE, RP, HER2/neu o el Ki-67 pueden establecerse indirectamente mediante técnicas de inmuno-histoquímica, ofreciendo una clasificación más detallada estableciendo los subtipos Luminal A (RE o RP positivo, o ambos, HER2/neu negativo, baja Ki-67), Subtipo luminal B (RE o RP positivo, o

ambos, HER2/neu negativo, alta Ki-67), subtipo HER2/neu – no Luminal (HER2/neu positivo y RE y RP negativo) o Luminal (HER2/neu positivo y RE o RP positivo, o ambos) y subtipo basal (HER2/neu negativo y RE y RP negativo, cáncer de mama triple negativo).

### 2.3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA.

Las características morfológicas de los tumores, su metástasis, sintomatología o evolución futura determinan la clasificación del tumor en etapas o estadios evolutivos, así como de progresión de la enfermedad. La clasificación de estadios es relevante en el procedimiento terapéutico porque permite determinar las posibles acciones que pueden establecerse para controlar la progresión de la historia natural de la enfermedad. La progresión del cáncer de mama se establece en cuatro estadios determinados por tres factores de clasificación como el tamaño del tumor, la afección a los ganglios linfáticos axilares y la existencia de metástasis distal. La clasificación de los carcinomas mediante esta sistematización se denomina sistema TNM (tumor/node/metastases) y fue desarrollado por la “*Union Internationale Contre le Cancer* (UICC)” y la “*American Joint Committee on Cancer*” (AJCC).

La clasificación del tamaño del tumor se lleva a cabo en función a las dimensiones de la tumoración y el grado de infiltración que éste presenta. La clasificación de la afección linfática se establece en función del número y extensión de la metástasis. En el caso del cáncer de mama la extensión puede producirse a la axila, el espacio situado entre las costillas (ganglios mamarios internos) y el área superior o inferiormente a la clavícula (supraclavicular o infraclavicular), estableciendo una clasificación. La invasión del carcinoma al tejido linfático puede ser determinada clínica o mediante metodologías de anatomía patológica. Las diferentes metodologías aportan criterios de clasificación similares si bien desde anatomía patológica se ofrece una caracterización más detallada de los subtipos. El caso de los estadios iniciales analizados en la presente tesis la afección a diferentes tejidos suele ser identificada mediante técnicas de radiodiagnóstico o biopsias de ganglios centinela y la confirmación patológica mediante análisis de anatomía patológica. Por ello, es relevante establecer la clasificación diferenciada que la metodología TMN establece respecto a los ganglios linfáticos afectados determinada mediante criterios patológicos (Tabla 3 y Tabla 4, adaptaciones del “*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2014*”). Finalmente, se produce un último nivel de clasificación en función de que se produzcan metástasis distales más allá de la mama o a lo largo de ganglios linfáticos regionales. El resumen de los criterios de clasificación sobre la metástasis distal queda recogido en Tabla 5.

Tabla 3. Clasificación de tumores por tamaño y afección de ganglios linfáticos.

---

Tamaño del tumor	
<b>TX</b>	El tumor primario no puede ser medido.
<b>T0</b>	No existe evidencia de tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>Tis</b>	Carcinoma Ductal in situ.

---

<b>(DCIS)</b>	
<b>Tis (LCIS)</b>	Carcinoma Lobulillar in situ. Enfermedad de Paget del pezón no asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se categorizan basándose en el tamaño y las características de la patología parenquimática, aunque todavía no pueda notarse la presencia de la enfermedad de Paget.
<b>Tis (Paget's)</b>	
<b>T1</b>	Tumores $\leq 20$ mm o menos en su mayor dimensión.
<b>T1mi</b>	Tumor $\leq 1$ mm o menos en su mayor dimensión.
<b>T1a</b>	Tumor $>1$ pero $\leq 5$ mm o menos en su mayor dimensión.
<b>T1b</b>	Tumor $>5$ pero $\leq 10$ mm o menos en su mayor dimensión.
<b>T1c</b>	Tumor $>10$ pero $\leq 20$ mm o menos en su mayor dimensión.
<b>T2</b>	Tumor $>2$ pero $\leq 50$ mm o menos en su mayor dimensión.
<b>T3</b>	Tumor $>50$ en su mayor dimensión.
<b>T4</b>	Tumores de cualquier dimensión con extensión directa a la pared del torso y/o a la dermis (ulceraciones o ganglios en la piel). Nota: La invasión dérmica aislada no se califica con categoría T4.
<b>T4a</b>	Extensión de la pared del torso excluyendo el musculo pectoral.
<b>T4b</b>	Ulceraciones y/o ganglios satélites ipsilaterales y/o edemas dérmicos que no cumplen los criterios para carcinoma inflamatorio.
<b>T4c</b>	Conjunción de T4a y T4b.
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio.
<b>Metástasis a ganglios linfáticos</b>	
<b>NX</b>	Los ganglios linfáticos no pueden ser medidos (ej. han sido extirpados).
<b>N0</b>	Ausencia de ganglios linfáticos metastásicos.
<b>N1</b>	Metástasis a nivel ipsilateral variable I, II ganglios linfáticos axilares.
<b>N2</b>	Metástasis ipsilateral grado I, II ganglios linfáticos axilares clínicamente fijados, o ganglios internos mamarios ipsilaterales clínicamente detectados en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilar en ganglios linfáticos.
<b>N2a</b>	Metástasis ipsilateral nivel I, II ganglios linfáticos axilares fijados a otro u otras estructuras.
<b>N2b</b>	Metástasis clínicamente detectable de ganglios intramamarios ipsilaterales y en ausencia de evidencia clínica nivel I, II metástasis en ganglios linfáticos axilares.
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos infraclavicular ipsilateral (axilar nivel III) con o sin ganglios linfáticos axilares nivel I, II; o ganglios linfáticos intramamarios ipsilaterales clínicamente detectados con evidencia clínica de metástasis en ganglios linfáticos axilares de grado I, II con o sin participación de ganglios linfáticos axilares o intramamarios.
<b>N3a</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales intraclaviculares
<b>N3b</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales intramamarios y ganglios linfáticos axilares.
<b>N3c</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
Nota: Esta clasificación corresponde a la detección radiológica o mediante exploración clínica, determinando sospechas de potencialidad patológica o macrometastásica.	

Tabla 4. Clasificación de la micro-metástasis linfática.

<b>Micro-metástasis en ganglios linfáticos</b>	
<b>pN1</b>	Micro-metástasis o metástasis en 1 – 3 ganglios axilares linfáticos y/o ganglios mamaros detectados mediante biopsia ganglio centinela sin detección clínica.
<b>pN1mi</b>	Micro-metástasis (mayor a 0,2 mm y/o más de 200 células, pero menor de 2,0 mm)
<b>pN1a</b>	Metástasis en 1 – 3 ganglios axilares linfáticos con al menos uno mayor de 2,0 mm
<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglio mamario interno con micro o macro-metástasis detectada mediante biopsia ganglio centinela sin detección clínica.
<b>pN1c</b>	Metástasis en 1 – 3 ganglios axilares linfáticos y en los ganglios mamaros internos con micro o macro-metástasis detectada mediante biopsia ganglio centinela sin detección clínica.

Tabla 5. Clasificación de la metástasis distal.

<b>Metástasis distal</b>	
<b>M0</b>	No existe evidencia clínica o radiológica de metástasis distal.
<b>cM0(i+)</b>	No existe evidencia clínica o radiológica de metástasis distal, pero se detectan depósitos microscópicos de células tumorales en el torrente circulatorio, médula ósea u otro tejido a una distancia no superior a 0,2 mm, en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
<b>M1</b>	Metástasis distal detectable establecida mediante medios clínicos, radiológicos o histológicos clásicos a una distancia superior a 0,2 mm

La conjunción de los diferentes elementos de clasificación de los tumores y la metástasis producida da lugar a la categorización de los pacientes en diferentes etapas o estadios asociados a la progresión de la enfermedad, así como la posible supervivencia asociada. La clasificación anatómica de los estadios del cáncer de mama queda establecida en la Tabla 6.

### **2.3.3. CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO.**

El cáncer de mama en estadio temprano corresponde con aquellos carcinomas detectados en las primeras fases de desarrollo, localmente situados en la mama, cuya afección al sistema linfático axilar es escasa y donde no se presentan metástasis distales. Los estadios tempranos del CM son una enfermedad con buenos pronósticos donde la probabilidad de una recuperación total es muy alta. El abordaje del cáncer de mama en las fases iniciales trata de evitar su progresión y lograr los mejores resultados posibles sobre los efectos de la enfermedad. Así como reducir los efectos que los tratamientos producen sobre los pacientes, debido a que cuanto más avanzados sean los estadios en los que se aborda el cáncer mayor es la agresividad de los mismos y los efectos provocados.

Tabla 6. Clasificación de los estadios del cáncer de mama.

<b>Clasificación de estadios histológicos del cáncer de mama.</b>							
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Estadio IIIA</b>	T0	N2	M0
<b>Estadio IA</b>	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
<b>Estadio IB</b>	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
<b>Estadio IIA</b>	T0	N1**	M0	T3	N2	M0	
	T1*	N1**	M0	<b>Estadio IIIB</b>	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	<b>Estadio IIIC</b>	Todo T	N3	M0
				<b>Estadio IV</b>	Todo T	Todo N	M1

T1 incluye T1mi.

Los tumores T0 y T1 con micro-metástasis ganglionar solo son excluidos de los Estadios IIA y son clasificados como Estadio IB.

M0 incluye M0 (i+).

La designación pM0 no es válida: todos los M0 son clínicos.

Si un paciente presenta metástasis M1 anterior al tratamiento sistemático neo-adyuvante se considera Estadio IV y se mantiene el Estadio IV a pesar de la respuesta al tratamiento neo-adyuvante.

La asignación de Estadio puede modificarse si los estudios radiológicos posteriores a la cirugía revelan metástasis distales, estableciendo una carencia de 4 meses entre el diagnóstico sin progresión y el no tratamiento neo-adyuvante del paciente.

El abordaje terapéutico de los pacientes se establece en dos aspectos: un tratamiento local, centrado en la cirugía y radioterapia de la zona en la que se encuentran el tumor y los ganglios afectados, y un tratamiento específico, una terapia adyuvante basada en la terapia endocrina o la conjunción entre quimioterapia y tratamiento endocrino. A pesar de que los tratamientos locales suelen ser generalizados para el conjunto de pacientes en estadio temprano no siempre la extirpación quirúrgica del tumor tiene porqué ser recomendada. Por el contrario, la cirugía primaria sería la mejor recomendación para subtipos como los tumores triple-negativos o los HER2-positivos.

Los pacientes son caracterizados mediante técnicas de imagen y biopsias para establecer las características histológicas y la posible metástasis de los tumores. Además, desde los trabajos desarrollados por Perou (2000) los tumores son clasificados siguiendo taxonomías moleculares generales (luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y basal) que permiten establecer las posibles progresiones de la enfermedad (Perou et al., 2000; Sørlie et al., 2001). La terapia sistémica para el tratamiento del CM en estadio temprano podría establecerse con relación a la taxonomía determinada por los subtipos moleculares de acuerdo con el consenso de St. Gallen (Coates et al., 2015; Goldhirsch et al., 2013). Un esquema de las recomendaciones de las guías de tratamiento (Harbeck, Salem, Nitz, Gluz, & Liedtke, 2010) puede establecerse en la Figura 3. Sin embargo, en la práctica clínica existen dificultades para distinguir entre los tumores Luminal A y Luminal B en base a la tasa de crecimiento celular determinada por Ki-67. La determinación de los puntos de corte para el Ki-67 no ha logrado un consenso claro, sin embargo, los valores menores al 10% son considerados de bajo riesgo y el intervalo 20% – 29%



se consideran un criterio para la identificación de los carcinomas Luminal B (Coates et al., 2015). No obstante, la controversia respecto a los puntos de corte hace difícil la diferenciación de subtipos, en especial los riesgos intermedios, manteniendo una discusión sobre los puntos de corte 10%, 14% o 20%. Además, en el caso de los tumores Luminal B, la decisión de tratamiento con relación a los tumores con registros de Ki-67 en torno a 30% se debe tomar también con relación a otros criterios. Con todo ello, el tratamiento adyuvante de los tumores de los pacientes se establece de acuerdo a las clasificaciones de los subtipos moleculares, el consejo multidisciplinar clínico y el deseo de los pacientes.

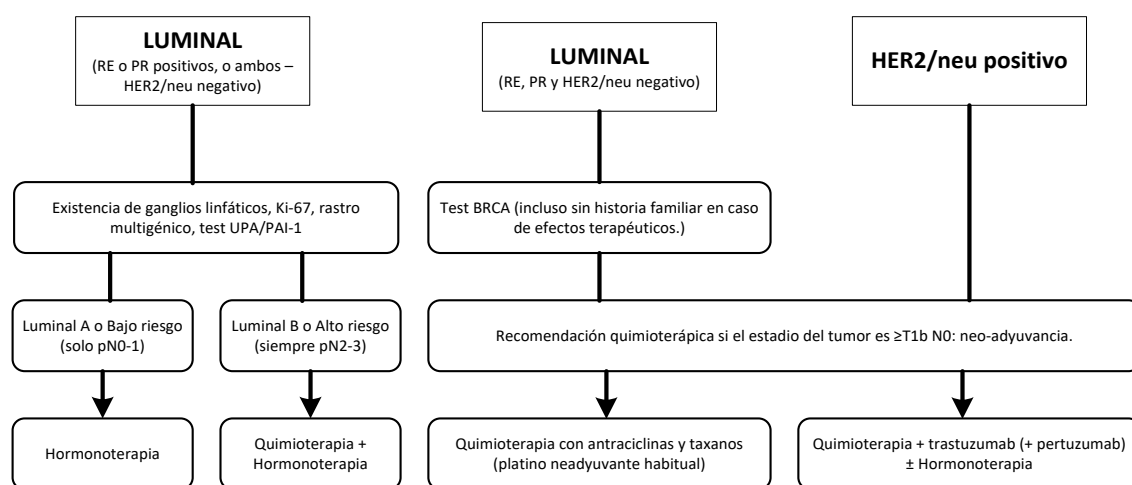


Figura 3. Esquema de recomendaciones terapéuticas para cada tipo de carcinoma de mama.<sup>1</sup>

La clasificación histológica y molecular ha presentado conexiones con el fin de poder aplicar los resultados de la relación entre los beneficios del tratamiento adyuvante sobre determinados subtipos moleculares sobre las taxonomías histológicas. La clasificación de los estadios tempranos se estableció entre los subtipos Luminales A y B con relación a la presencia de RP y el índice de proliferación del tumor, Ki-67. De esta manera, los carcinomas que presenta un  $RP \geq 20$  y  $Ki-67 > 14$  pueden ser clasificados como pertenecientes a la sub-tipología Luminal A, mientras que el resto de tumores pueden ser clasificados como Luminal B (Prat et al., 2013; Urruticoechea, Smith, & Dowsett, 2005). La clasificación en los subtipos moleculares permite tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante de los pacientes.

Así, las dificultades más relevantes para decidir el tratamiento más adecuado en la pacientes con CM en estadio temprano se manifiestan en pacientes que presentan RH (+), HER2/neu (-) y no debe existe metástasis a los ganglios linfáticos axilares (pT1-2 N0N-1mi M0). Los RH constituyen dos grupos de receptores celulares, receptores de estrógenos o progesterona. Los receptores de estrógenos pertenecen a la familia de los receptores nucleares acoplados a proteínas G activados por el estrógeno o  $17\beta$ -estradiol. La sobreexpresión de los receptores de

<sup>1</sup> uPA/PAI-1 (Femtele [American Diagnostica/Sekisui]) constituye una prueba proteica ELISA pronóstica y predictiva.

estrógenos se manifiesta en el 70% de los cánceres de mama, provocando un incremento de la división celular y la replicación del ADN, así como el incremento de residuos genotóxicos derivados del metabolismo del estrógeno. Por su parte, los receptores de progesterona, receptor NR3C3, es activada por la progesterona. El factor HER2/neu o ErbB2 constituye un factor clave en el proceso de crecimiento y división normal celular, por lo que la expresión anormal del gen presenta relación con los procesos cancerígenos como en el caso del cáncer de mama.

El grupo de pacientes en estadio temprano pT1-2 NON-1mi M0 presentan respuestas diferenciales a la quimioterapia en función de sus características genéticas y constituyen un grupo de especial consideración para la decisión sobre su tratamiento adyuvante.

### **2.3.4. TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO.**

Los tumores más frecuentes en los cánceres en estadio temprano corresponden a subtipos moleculares Luminales HER2/neu negativos (alrededor del 70%), en los que el tratamiento con quimioterapia adyuvante o neo-adyuvante se establece en función a criterios como el Ki-67, el grado tumoral o la metástasis en ganglios linfáticos y sobre todo el riesgo de recurrencia a largo plazo. Entendiendo la recurrencia a largo plazo como aquellas recidivas producidas en un período de tiempo superior a 10 años.

El tratamiento conjunto de hormonoterapia más quimioterapia adyuvante durante el tratamiento de los pacientes con CM ha demostrado ser efectivo en la prevención de recurrencias y determina un importante incremento en la supervivencia de los pacientes (Berry et al., 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), s. f.). Por esta razón diferentes guías de práctica clínica recomiendan su inclusión en sus pautas terapéuticas (National Comprehensive Cancer Network, 2014).

Las técnicas habituales para establecer los subtipos moleculares (Luminal A o B), determinar los riesgos de recurrencia a largo plazo y en consecuencia las recomendaciones terapéuticas corresponden con metodologías inmuno-histoquímicas. La decisión de tratamiento valora factores pronósticos y sobre todo factores predictivos de eficacia. Los criterios histoquímicos utilizados corresponden con la expresión de receptores hormonales (receptores de estrógenos y progesterona) para la administración de tratamiento hormonal complementario y la sobre-expresión del protooncogen HER2/neu para la administración de terapia dirigida HER2. Respecto a la administración de quimioterapia no se dispone de factores predictivos precisos. Los pacientes que más beneficio obtienen de la quimioterapia adyuvante son las que no expresan receptores hormonales (RH) y las que expresan HER2/neu, como se ha indicado con anterioridad. Sin embargo en pacientes con ER (+) y HER2/neu (-) aunque la quimioterapia es activa no se dispone de una herramienta precisa para la buena discriminación entre pacientes beneficiados del tratamiento, sobre todo en pacientes de bajo riesgo (Aebi, 2010; Goldstein et al., 2008). Así, los criterios clásicos histoquímicos usualmente establecen dos riesgos de

recurrencia a largo plazo (bajo y alto), donde los casos con una probabilidad de recidiva a largo plazo superior al 10% son considerados de alto riesgo. En los casos alto riesgo el tratamiento más eficaz recomendado consiste en la conjunción de la hormonoterapia más la quimioterapia neo-adyuvante o adyuvante por defecto.

Sin embargo, no todos los casos se benefician en la misma medida de la administración de quimioterapia (Chia, 2005), bien por el bajo riesgo de recurrencia manifestado por los pacientes o bien porque sus características biológicas son menos sensibles a la quimioterapia (Liu et al., 2014). Por lo tanto, el objetivo terapéutico consiste en lograr una mejor clasificación de los pacientes para conseguir optimizar el tratamiento administrado a las pacientes que van a obtener un mejor beneficio del mismo. De este modo, progresivamente comienzan a implantarse test multigénicos (TMG) que permiten una mejor clasificación de los tumores, afinar la determinación del riesgo de recurrencia futura y facilitan la toma de decisiones respecto al tratamiento adyuvante más favorable. No obstante, la decisión sobre el tratamiento resulta incierta en pacientes con riesgo intermedio y la pauta terapéutica no se establece de modo sencillo en estos pacientes.

La necesidad de herramientas más precisas junto al desarrollo de la investigación en biología molecular relacionada con el cáncer ha contribuido al desarrollo de nuevos TMG que facilitan la toma de decisiones respecto al tratamiento de los pacientes. Los TMG contribuyen a la toma de decisiones al aportar información sobre el tipo de tratamiento adyuvante del que pueden beneficiarse los pacientes. El mercado sanitario comienza a ser diverso respecto a la variedad de test disponibles, el NICE identificó 6 test relacionadas con la determinación del riesgo de recurrencia en el tratamiento del CM. Las características de los 4 test más significativos en la práctica clínica y sus características se describen en la Tabla 7. Las características generales de los TMG identifican y cuantifican el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) transcrito en una muestra de tejido biopsiado del tumor del paciente. El análisis del ARNm permite obtener información de la actividad de expresión de los genes en los tejidos analizados, su expresión a proteínas y en consecuencia a las propiedades funcionales que se desarrollan en las células y tejidos (tanto funcionales como anormales). Las técnicas multigénicas permiten identificación la actividad de genes específicos relacionados con el CM, es decir, establecer el perfil o la firma genética del individuo. Las metodologías desarrolladas para la determinación del perfil y su actividad son variadas, destacando la “*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*” (RT-PCR) o los microarrays de ADN.

Revisión de la literatura.

Tabla 7. Resumen de las características de los test multigénicos más utilizados en la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante.

Características	Oncotype Dx®	MammaPrint®	Endopredict®	Prosigna®
Fabricante	Genomic Health	Agendia	Sividon (Distribución Myriad)	NanoString Technologies
Análisis	Score de recurrencia basado en 21 genes	Valoración de 70 genes	Valoración de 11 genes	Valoración de 50 genes. (PAM 50, ROR score)
Tejido	FFEP	FFEP (validación técnica de tejido fresco congelado)	FFEP	FFEP
Método	RT-PCR cuantitativa	Microarray RNA	RT-PCR cuantitativa	Tecnología nCounter
Laboratorios	Centralizada (USA)	Centralizada (Holanda)	Descentralizada	Descentralizada
Registro y Acreditación	Clinical Laboratory Improvement Amendment, College of American Pathologists	FDA (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay)	CE-Mark	FDA (510k), CE-Mark
Determinación de subtipo molecular	No	Si (usa Blueprint)	No	Si (no se notifica en USA)
Información pronóstica (resultado)	Si	Si	Si	Si
Grupos de riesgo	Bajo, intermedio, alto	Bajo vs Alto	Bajo vs Alto	Bajo, intermedio, alto
Información predictiva (respuesta a la quimioterapia adyuvante)	Si	Si	Se carece de información	Se carece de información
Indicación de pruebas basadas en la evidencia	pN0-1, RE (+), hormonoterapia	pN0-1	pN0-1, RE (+), HER2/neu (-), hormonoterapia	pN0-1, RE (+), HER2/neu (-), hormonoterapia, postmenop.
Validación clínica retrospectiva	NSABP B14 y B20; TransATAC; ECOG 9127; SWOG 8814	Multicentrico	ABCSG 6 y 8; TransATAC	ABCSG 8; TransATAC; MA.21
Estudios clínicos prospectivos	WSG-Plan B (3198 pts); WSG ADAPT (± 5000 pts); TAILORx (pN0; 10 253 pts); RxPONDER (pN1; ± 9000 pts)	MINDACT (BIG; WSG Alemania; 6693 pts); WSG PRIME(estudio DI; 34 centros, 452 pts)	TUM (estudio DI unicentrico, 167 pts)	Varios estudio Europeos: WSG (11 centros, 200 pts); GEICAM; Estudio multi-céntrico francés

FFEP: Fijado en formalina, Embebido en parafina. FDA: Food and Drug Administration. RE: Receptor de estrógenos. ID: Impacto en la decisión.

La mayoría de los test han sido validados para asistir a la decisión sobre la quimioterapia adyuvante frente a la probabilidad de recidiva temprana, períodos que cubren los cinco primeros años tras el cáncer, sin embargo, algunos de los test también han sido validados sobre el riesgo de recidiva tardía (10 años). En el caso de los test *Oncotype Dx*® y *MammaPrint*® la validez de los ensayos se ha establecido retrospectivamente y el valor prospectivo de los test sigue pendiente de la finalización de grandes ensayos internacionales sobre comparación aleatoria (Cardoso et al., 2016; Gluz et al., 2016; Sparano et al., 2015).

#### Hormonoterapia.

La hormonoterapia constituye un tratamiento estándar para los CM Luminal que presentan receptores positivos para estrógenos y progesterona (RH positivos). La recurrencia y sensibilidad hormonal mantienen una correlación directa con el grado de RH positivos (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al., 2011). La hormonoterapia se administra a lo largo de un período de 5 años. La alteración hormonal causada por la menstruación da lugar a la variación de la tipología de fármacos administrados durante el tratamiento en función del estado de menopausia de los pacientes. Así, el tratamiento a las pacientes premenopáusicas estándar pautado consiste en 20 mg diarios de tamoxifeno. El estudio EBCTCG determinó que el tratamiento con tamoxifeno a pacientes con receptores de estrógenos (RE) positivas a lo largo de 5 años redujo la recurrencia en el período corto, los 4 años primeros (cociente de riesgo (RR) 0,53,  $p < 0,0001$ ), y en el período largo, 5 – 9 años (RR 0,68,  $p < 0,0001$ ). Además, la mortalidad debida al cáncer de mama se redujo a lo largo del período de 15 años de seguimiento realizado (Pagani et al., 2014).

Los pacientes premenstruales que presentan una alta probabilidad de sufrir una recidiva a largo plazo tras la quimioterapia y cuya edad es  $\leq 35$  años podrían mejorar la eficacia del tratamiento hormonal mediante el tratamiento conjunto con supresores ováricos (antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina) (Francis, Regan, & Fleming, 2015). Sin embargo, los estudios no han demostrado un incremento de la supervivencia global en pacientes con terapias hormonales combinadas.

#### Quimioterapia.

La administración de quimioterapia neo-adyuvante (previa a la cirugía) ha mostrado una eficacia similar a la quimioterapia adyuvante en los pacientes con CM en estadio temprano respecto a la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total (Rastogi et al., 2008). El tratamiento neo-adyuvante está particularmente recomendado en la sub-tipologías triple negativo y HER2/neu positivo (Cortazar et al., 2014). En estos casos la quimioterapia neo-adyuvante se administra previa a la cirugía y después como tratamiento adyuvante. La alta presencia de ganglios linfáticos afectados está asociada con un alto riesgo de recurrencia, sin embargo, la presencia de micro-metástasis en ganglios centinela presentan poca relevancia en el procedimiento de toma de decisiones clínicas (Galimberti et al., 2013; Weaver et al., 2011).

La quimioterapia debe comenzar 3 – 4 semanas después de la cirugía, sin embargo, este aspecto procedimental comienza a presentar controversia y en 2016 se presentó un estudio

estableciendo la pérdida de efectividad en el comienzo de la quimioterapia a partir de los 91 días tras la cirugía (particularmente afectados los pacientes del subtipo triple negativo) (Chavez-MacGregor, Clarke, Lichtensztajn, & Giordano, 2016; Downing, Twelves, Forman, Lawrence, & Gilthorpe, 2014).

La quimioterapia adyuvante estandarizada para el tratamiento del CM en estadio temprano se establece mediante una combinación de antraciclinas y taxanos que son administrados de modo combinado o secuencial a lo largo de un período medio de 18 a 24 semanas. No obstante, los períodos de duración del tratamiento varían en función de la aparición de efectos secundarios que pueden alterar las secuencias temporales. Los regímenes de la quimioterapia más habituales y sus características quedan recogidos en la Tabla 8. La respuesta a la quimioterapia es diferente respecto a los diferentes subtipos moleculares. Los carcinomas Luminal A por lo general no son tratados con citotóxicos, siendo relegado su uso a los casos con alta probabilidad de recurrencia (casos con más de 4 ganglios linfáticos afectados y estadios  $\geq 3$ ). Los criterios de las guías de práctica clínica como St. Gallen determinan que la respuesta a la quimioterapia de estas tipologías de carcinomas no es buena y el tratamiento sometería a los pacientes a efectos secundarios innecesarios. Los casos Luminal B, en concreto Luminal B HER2/neu negativo suelen presentar un alto riesgo de recurrencia por lo que el tratamiento mediante quimioterapia adyuvante puede favorecer la evolución de los pacientes. Los pacientes que pertenecen a los subtipos HER2/neu positivos son tratados tanto mediante hormonoterapia y quimioterapia a los que se añade un tratamiento anti-HER2/neu, anticuerpos monoclonales – trastuzumab. Finalmente, los pacientes tipos triple negativo son tratados principalmente con citotóxicos, combinando antraciclinas y taxanos.

En los casos en los que se produce una administración de quimioterapia neo-adyuvante, el régimen administrado previo a la cirugía y el administrado como tratamiento adyuvante suele ser concordante. El tratamiento de regímenes combinados entre antraciclinas y taxanos da lugar a una reducción de la mortalidad a largo plazo de un 33% (Citron et al., 2003, 2003).

No obstante, otras combinaciones dan lugar a resultados similares. En muchos de estos regímenes, los efectos secundarios (principalmente la neutropenia febril asociada) requieren el tratamiento con fármacos como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) u otros. Se han llevado a cabo diferentes ensayos con el fin de incrementar la efectividad de los regímenes basados en antraciclinas–taxanos a través de la adición de fármacos como la capecitabina o la gemcitabina, pero los resultados no fueron exitosos a lo largo de los ensayos clínicos (Joensuu et al., 2012). Los regímenes en los cuales no se incluyen las antraciclinas se ha determinado una supervivencia libre de enfermedad muy superior (81% para TC vs 75% para AC, HR: 0,74; IC al 95%: 0,56 – 0,58;  $p=0,033$ ), así como en el caso de la supervivencia total (87% para TC vs 82% para las antraciclina, HR: 0,69; IC al 95%: 0,50 – 0,97,  $p = 0,032$ ) (S. Jones et al., 2009). Además, la quimioterapia ha demostrado su eficacia también en el caso de pacientes que presentan los ganglios linfáticos afectados, presentando un alto riesgo de recurrencia.

Tabla 8. Regímenes quimioterápicos más utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con CM en estadio temprano.

	Régimen	Fármaco y dosis	Intervalos
TAC:	6 x {docetaxel (T)+ doxorubicina (A) + ciclofosfamida (C)}	T: 75 mg / m <sup>2</sup> ; A: 50 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> .	Cada 21 días
FEC:	6 x {fluorouracilo (F) + epirubicina (E) + ciclofosfamida (C)}	F: 500 mg / m <sup>2</sup> ; E: 100 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> .	Cada 21 días
FEC-Docetaxel:	3 x {fluorouracilo (F) + epirubicina (E) + ciclofosfamida (C)} + 3 x {docetaxel(T)}	F: 500 mg / m <sup>2</sup> ; E: 100 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> ; T: 75 mg / m <sup>2</sup> .	Cada 21 días
EC-Paclitaxel:	4 x {epirubicina (E) + ciclofosfamida (C)} + 12 x {paclitaxel (PL)}	E: 100 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> ; PL: 80 mg / m <sup>2</sup> .	EC cada 21 días; PL cada 7 días.
TC:	4 x {docetaxel (T) + ciclofosfamida (C)}	T: 75 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> .	Cada 21 días
AC:	4 x {doxorubicina (A) + ciclofosfamida (C)}	A: 50 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> .	Cada 21 días
AC-Paclitaxel:	4 x {doxorubicina (A) + ciclofosfamida (C)} + 12 x {paclitaxel (PL)}	A: 50 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> ; PL: 80 mg / m <sup>2</sup> .	EC cada 21 días; PL cada 7 días.
AC-Docetaxel:	4 x {doxorubicina (A) + ciclofosfamida (C)} + 4 x {docetaxel (T)}	A: 50 mg / m <sup>2</sup> ; C: 500 mg / m <sup>2</sup> ; PL: 80 mg / m <sup>2</sup> .	Cada 21 días

En todos los casos puede aplicarse G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) o las eritropoyetinas para contrarrestar los efectos adversos a la quimioterapia.

Los ensayos clínicos desarrollados sobre los diferentes regímenes para quimioterapia se han desarrollado en pacientes con CM en estadio temprano cuya edad máxima aproximada alcanzaba los 70 años. Sin embargo, la respuesta en todos estos fármacos está más relacionada con la situación orgánica de los pacientes y en muchos de los casos el efecto del régimen no guarda relación lineal con su edad cronológica en el caso de pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, las dosificaciones de los regímenes deben ser ajustadas en el caso de las personas mayores de acuerdo con las características concretas de cada paciente (Muss et al., 2009), como deja de manifiesto la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) (Biganzoli, Aapro, Loibl, Wildiers, & Brain, 2016).

La respuesta a la quimioterapia es diferente respecto a los diferentes subtipos moleculares. Los carcinomas Luminal A por lo general no son tratados con citotóxicos, siendo relegado su uso a los casos con alta probabilidad de recurrencia (casos con más de 4 ganglios linfáticos afectados y estadios  $\geq 3$ ). Los criterios de las guías de práctica clínica como St. Gallen determinan que la respuesta a la quimioterapia de estas tipologías de carcinomas no es buena y el tratamiento sometería a los pacientes a efectos secundarios innecesarios. Los casos Luminal B, en concreto Luminal B HER2/neu negativo suelen presentar un alto riesgo de recurrencia por lo que el tratamiento mediante quimioterapia adyuvante puede favorecer la evolución de los pacientes. Los pacientes que pertenecen a los subtipos HER2/neu positivos son tratados tanto mediante hormonoterapia y quimioterapia a los que se añade un tratamiento anti-HER2/neu, anticuerpos monoclonales – trastuzumab. Finalmente, los pacientes tipos triple negativo son tratados principalmente con citotóxicos, combinando antraciclinas y taxanos.

La elección de regímenes quimioterápicos adyuvantes está sujeta a controversia al estimarse una efectividad diferente en función de las diferentes mutaciones genéticas presentadas por los pacientes. Sin embargo, los criterios actuales tienen en cuenta criterios de elección de régimen relacionados con la fertilidad de las mujeres, evitar procesos de alopecia, la presencia de comorbilidades y las prácticas clínicas de los equipos de trabajo. Además, las quimioterapias adyuvantes basadas en la combinación de antraciclinas y taxanos conducen a una reducción del riesgo de recurrencia a largo plazo aislado de factores como la edad, la metástasis en ganglios linfáticos, el grado del tumor, el RE o RP (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al., 2012). Las líneas generales sobre el tratamiento del CM atienden a características relacionadas con los ganglios linfáticos afectados, la menopausia y los RH positivos (Abrams, 2001). Estos criterios han conducido a la reducción de la mortalidad del CM en las naciones industrializadas (Munoz et al., 2014).

### **2.3.5. ONCOTYPE Dx®.**

Uno de los test multigénicos (TMGs) más relevantes y extendidos para la determinación del riesgo de recurrencia del CM corresponde con Oncotype Dx®. El test ha sido considerado por diferentes guías diagnósticas y, en el caso particular de la guía St. Gallen, se estableció que Oncotype Dx® era el test multigénico que mejores resultados pronósticos ofrecía. Por su parte, la guía de práctica clínica en oncología del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) incluyó el test como parte del proceso diagnóstico. Además, Oncotype Dx® forma parte de la cartera de servicios diagnósticos de Osakidetza.

#### Características y validación del test.

El test multigénico está basado en la técnica analítica RT-PCR. Oncotype Dx® analiza los niveles de expresión de 21 genes de los cuales 16 corresponden a genes relacionados con el cáncer y 5 protooncogenes o genes de referencia. El resultado del test se calcula a partir del nivel de expresión de cada uno de los genes individualmente y un proceso en múltiples etapas de cálculo de algoritmos para determinar un riesgo de recurrencia (RS) escalado entre 1 y 100. Los diferentes RS se clasificarán en tres grupos de riesgo: riesgo bajo (con  $RS < 18$ ), riesgo intermedio (con  $18 \leq RS < 31$ ) y riesgo alto (con  $RS \geq 31$ ).

La determinación de la eficacia del test multigénico fue establecida a través de estudios prospectivos–retrospectivos y predictivos. Los estudios se desarrollaron en pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos (NO) y RH positivos, realizados por el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14* (Paik et al., 2004) y *NSABP B-20* (Paik et al., 2006). La eficacia del test también se determinó a través de un estudio realizado sobre pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y RH positivos realizado por el *Southwest Oncology Group phase III study S8814* (Albain et al., 2010). Las pacientes fueron tratadas con hormonoterapia (Tamoxifeno) en todos los estudios. El resultado de los análisis estableció la relación existente entre la recurrencia a largo plazo del CM y la clasificación del riesgo calculado mediante el test multigénico. Del mismo modo, el estudio



determinó la probabilidad de recurrencia en función de los diferentes niveles de riesgo, estableciendo que en un 6.8% de las pacientes agrupadas como bajo riesgo existía recurrencia, en el 14.3% de las que presentaban riesgo intermedio y el 30.5% de las pacientes con alto riesgo (Paik et al., 2004). Los resultados obtenidos fueron ampliados en un estudio posterior donde se estableció la relación existente entre la clasificación de riesgo determinada por el test de recurrencia y el beneficio logrado por la aplicación de quimioterapia adyuvante con el régimen CMF (Ciclofosfamida, Methotrexate, 5-fluorouracilo). En estos estudios se demostró que el grupo de bajo riesgo es el que más se benefició del uso de Tamoxifeno complementario, mientras que el de alto riesgo es el que más beneficio obtuvo de la administración de quimioterapia complementaria tipo CMF. Por tanto, los resultados ofrecidos por el test tienen tanto valor pronóstico como predictivo en cuanto define los grupos que obtienen mayor beneficio de las dos opciones terapéuticas. El trabajo presentado determinó que el 28% de las pacientes clasificadas en el grupo de alto riesgo logró un beneficio del tratamiento con quimioterapia y régimen CMF, mientras que en los grupos de riesgo intermedio o bajo se obtuvieron resultados ambiguos (Paik et al., 2006). En el grupo de riesgo intermedio los resultados fueron no concluyentes. La clarificación de los resultados intermedios quedó pendiente de la finalización de los estudios TAYLORx en este subgrupo. El grupo de individuos con bajo riesgo no mostró beneficios relevantes. El carácter pronóstico del test ha sido demostrado en otros estudios como en el estudio ECOG 2197 y en el estudio TransATAC (Dowsett et al., 2010; Goldstein et al., 2008).

La capacidad prospectiva de Oncotype Dx®, sin embargo, sigue bajo estudio en la actualidad y se carecen de estudios concluyentes que abalen su eficacia y las variables condicionantes. Existen proyectos internacionales para el desarrollo de ensayos dirigidos a establecer la capacidad pronóstica del test. Los proyectos corresponden a TAILORx (pacientes pN0) (Sparano et al., 2015) y RxPONDER (pacientes pN1) (Gluz et al., 2016) y a pesar de haber comenzado a ofrecer algún resultado parcial se espera su conclusión a lo largo del año 2017 (Carlson & Roth, 2013).

#### Evaluaciones económicas del test.

Las evaluaciones económicas constituyen una herramienta relevante para la toma de decisiones en las que los recursos son escasos y deben ser distribuidos entre diversas múltiples necesidades. Las evaluaciones económicas se establecen como la contraposición de los costes producidos por una nueva incorporación o sustitución tecnológica en función del beneficio diferencial aportado. El test multigénico Oncotype Dx® ha sido evaluado económicamente en comparación con las diferentes técnicas utilizadas en la práctica clínica para la asistencia a la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante de los pacientes con CM. Los diferentes análisis económicos han hecho referencia a las características de los sistemas sanitarios en los que han sido desarrollados. Las evaluaciones económicas recogidas por los diferentes estudios han sido desarrolladas con relación a las características del test presentadas en la literatura a lo largo de diferentes trabajos. Además, también utilizaron información propia de los diferentes sistemas de salud como consecuencia de la carencia de datos, siendo ejemplo de

ello las probabilidades de recurrencia absolutas. Los estudios económicos presentados han estado principalmente relacionados con los análisis coste-efectividad del test multigénico, sin embargo, también se han realizado trabajos que han incidido en el impacto presupuestario que este test ha supuesto (Rouzier et al., 2013).

La literatura arroja seis trabajos relevantes sobre la evaluación económica de Oncotype Dx® que hacen referencia a países o sistemas sanitarios diferentes. Los estudios pueden ser divididos en dos grupos en función del resultado del análisis coste-efectividad. Los estudios presentados por Vanderlaan (2011) y Eiermann (2013) establecieron una relación coste-efectiva del test multigénico frente a la práctica clínica habitual. Ambos estudios determinaron que el test contribuye al incremento de la calidad de vida de los pacientes (QALYs) y una reducción de los costes totales de tratamiento (Eiermann et al., 2013; Vanderlaan, Broder, Chang, Oratz, & Bentley, 2011). Sin embargo, cabe destacar que los estudios fueron financiados por la empresa desarrolladora de la tecnología. El resto de resultados aportados por los cuatro trabajos restantes constataron que el test constituye la alternativa diagnóstica dominante. El trabajo presentado por Vanderlaan et al. (2011) encontró un incremento en la calidad de vida de los pacientes de 0,17 y una reducción de los costes de 384\$. El análisis se desarrolló desde la perspectiva del sistema de salud, atendiendo a los costes relativos a 2009 y asumió un horizonte temporal para el análisis que abarcó la supervivencia de los pacientes. Por su parte los trabajos presentados por Eiermann et al. (2013) constataron un incremento en la calidad de vida menor (0,06 QALYs) pero un mayor ahorro en los costes directos del tratamiento (561 €). El análisis de Eiermann et al. (2013) también se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema de salud alemán y sobre un horizonte temporal de 30 años.

Los estudios que no constataron la dominancia de test multigénico frente a la alternativa indicaron que Oncotype Dx® era más costoso que los tratamientos estandarizados; sin embargo, también presentaba mayor eficacia. El mayor ICER aportado entre los estudios indicados correspondió a la inclusión en el estudio de pacientes con un alto número de ganglios linfáticos afectados (1 – 9). Los resultados se lograron en el contexto del sistema de salud canadiense, llevado a cabo por la “*Ontario Health Technology Advisory Committee*” (OHTAC). La evaluación estableció que el coste para realizar el test y concluir el tratamiento ascendía a 17.466 dólares canadienses (C\$) por paciente. El estudio asumió un coste referido a agosto de 2010 de 4.191 C\$. Los resultados del análisis coste-efectividad determinaron un ICER de 23.983 C\$ por QALY ganado, comparando el test multigénico con el test “*Adjuvant! Online*” en pacientes que presentaban riesgo de recurrencia intermedio–alto. La evaluación realizada por el OHTAC concluyó que la utilización del test multigénico resultaba rentable para cualquier disposición de pago por QALY (Health Quality Ontario, 2010). En un estudio posterior efectuado también sobre el sistema de salud canadiense, se determinó un incremento en la calidad de 0,06 QALY frente a un ICER de 14.844 C\$, IC: (3.616 – 25.646) (Lamond, Skedgel, Rayson, Lethbridge, & Younis, 2012). El estudio presentado por Lamond (2012) tuvo en consideración los costes referidos al año 2011 y un horizonte temporal a lo largo de la supervivencia de los pacientes. El análisis concluyó que el test era rentable con total probabilidad, si bien consideró diferencias entre los grupos de pacientes con ganglios positivos

y negativos respecto a los análisis de sensibilidad. El resto de los análisis se llevaron a cabo para muestras con pacientes que presentaban afección en ganglios linfáticos diversa y mostraron un resultado respecto al análisis coste-efectividad similar. Los resultados de los ICER logrados por los diferentes estudios fueron de 6.232 £/QALY (Holt et al., 2013), 568.533 ¥/QALY (Kondo, Hoshi, Yamanaka, Ishiguro, & Toi, 2011) y 9.986 \$/QALY (O'Leary et al., 2010).

Los análisis económicos realizados sobre Oncotype Dx<sup>®</sup> también se han realizado atendiendo criterios multiparamétricos de la tecnología y respondiendo al punto de vista del sistema nacional de salud. En este contexto se han desarrollado dos estudios relevantes. El primero de los trabajos consideró la relación coste-utilidad del test sobre una población que presentaba afección en ganglios linfáticos y, consideró los resultados del estudio realizado sobre Oncotype Dx<sup>®</sup> SWOG 8814 (Albain et al., 2010). Los resultados del análisis económico concluyeron que sería poco probable que el test multigénico fuese rentable en ese grupo poblacional (Hall, McCabe, Stein, & Cameron, 2012a). El segundo estudio se estableció con relación a la revisión de la evidencia externa de la guía DG10 del NICE (National Institute for Health & Care Excellence, 2013), sobre una población que presentase RH positivos, no tuviesen ganglios linfáticos afectados y la expresión del protooncogen HER2/neu fuese negativo. El estudio comparó el test multigénico con la práctica clínica habitual utilizada en 2010 (Ward et al., 2013). El trabajo concluyó que el análisis coste-efectividad arrojaba un ICER de 26.940 £ por QALY ganado. La estimación del coste del test fue de 2.580 £. La evaluación también desarrolló un análisis de sensibilidad en el cuál además de las condiciones de las pacientes establecidas previamente se condicionaba la administración del test a que el resultado del *Nottingham Prognostic Index* fuese superior a 3,4. El resultado del análisis de sensibilidad determinó que el ICER podría descender a 9.007 £ por QALY.

Los diferentes estudios económicos han establecido un margen de variación del costes por QALY que se establece en el intervalo comprendido entre los 1.239.005 ¥ y 63.054 C\$. Además, las evaluaciones han sido determinadas en comparación con distintas técnicas o tecnologías que asisten a la decisión para establecer el mejor tratamiento adyuvante como las directrices del NCCN, St. Gallen, "*Adjuvant! Online*" o la práctica clínica clásica. Los diferentes estudios concluyeron resultados variables sobre los costes. Así, mientras algunos de los trabajos concluyeron con la disminución de los costes directos en un intervalo que abarcaba desde los 2.256 \$ a más de 1 millón de \$, otros estudios afirmaron que el test incrementaba los costes (intervalos entre 1.828 \$ a 4.272 \$) (Rouzier et al., 2013). Un resumen más desarrollado de los diferentes estudios económicos más significativos sobre Oncotype Dx<sup>®</sup> y sus resultados queda recogido en la Tabla 9. La revisión sistemática realizada por Rouzier et al (2013) estableció que el test multigénico Oncotype Dx<sup>®</sup> podría mejorar los resultados en salud de los pacientes como consecuencia de una reducción del número de pacientes que requerían ser tratados con quimioterapia. Además, el test resultaría rentable desde la perspectiva del pagador. La rentabilidad lograda por el test se alcanzaría como consecuencia de una reducción de los costes derivados de las quimioterapias y sus efectos adversos, y un incremento de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la variedad en los resultados económicos es muy amplia y dependiente del sistema sanitario al que se refiere.

Revisión de la literatura.

Tabla 9. Resumen de los estudios económicos más significativos sobre Oncotype Dx®.

Estudio	Población	País	Comparador	QALYs ganados	ICER	Resultados del coste
Hornberger (2005)	RH (+) NO	USA	Guía NCCN	8.6%	Oncotype Dx dom.	Reducción de 2.028 \$/paciente
Lyman (2007)	RH (+) NO	USA	Tamoxifeno Tamoxifeno + Quimioterapia	0,97 1,71	4.432 \$/QALY, Oncotype Dx dom.	4.272 \$, incremento de costes directos 2.256 \$, incremento de costes directos
Kondo (2008)	RH (+) NO	Japón	Guía NCCN Guía St. Gallen	0,097 0,237	2.997.495 ¥/QALY 1.239.005 ¥/QALY	289.355 ¥, incremento de costes directos 293.211 ¥, incremento de costes directos
Cosler (2009)	RH (+) NO	USA	Tamoxifeno Tamoxifeno + Quimioterapia	2,2 años ganados. Sin diferencia	1.944 \$/QALY, Oncotype Dx dom.	4.272 \$, incremento de costes directos 2.256 \$, incremento de costes directos
de Lima Lopes (2010)	RH (+) NO	Singapur	Práctica clínica	–	–	5.528 S\$, descenso de costes directos
Klang (2010)	RH (+) NO	Israel	Tratamiento tradicional	0,17	10.770\$/QALY	1.828 \$, de incremento por paciente
Health Quality Ontario (2010)	RH (+) NO HER2/neu (-) Edad=50	Canadá	Práctica clínica AOL-Alto riesgo AOL-int/alto riesgo Todos los pacientes	13,34 13,03 14,42 14,64	– 518 C\$/QALY 795 C\$/QALY 23.983 C\$/QALY	– – – –
O'Leary (2010)	NO / N+	Australia	Tratamiento tradicional	0,098	9.986 A\$/QALY	974 A\$, incremento de costes directos
Tsoi (2010)	RH (+) NO HER2/neu (-)	Canadá	AOL	0,065	63.054 A\$/QALY	4.102 A\$, incremento de costes directos
Wilson (2010)	RH (+) NO HER2/neu (-)	Irlanda	Práctica clínica			666.844 €, ahorro en el coste si la quimioterapia solo se administra a pacientes con alto riesgo
de Lima Lopes (2011)	RH (+) NO	Singapur	Práctica clínica	0,12* 0,15**	–	5.138 S\$, descenso de costes directos
Hornberger (2011)	RH (+) NO	USA	Guía NCCN	0,162	Oncotype Dx dom.	>10° \$, descenso del presupuesto sanitario
Kondo (2011)	RH (+) NO / N+ RH (+) NO	Japón	Guía St. Gallen	0,47 0,63	568.533 ¥/QALY 384.828 ¥/QALY	270.035 ¥, incremento de costes directos 240.683 ¥, incremento de costes directos
Hassan (2011)	RH (+) NO HER2/neu (-)	Canadá	–	–	–	34,5-10° C\$, ahorro del programa
Lacey (2011)	RH (+) NO	Irlanda	Práctica clínica	0,12	9.462 €/QALY	1.139 €, incremento de costes directos
Lacey (2011)	NO	Irlanda	Práctica clínica	–	–	0,4% de incremento de costes directos

## Revisión de la literatura.

Paulden (2011)	RH (+)	Canadá	AOL bajo riesgo	–	29.000 C\$/QALY, Oncotype Dx dom.	–
	NO		AOL alto riesgo	–		–
Ragaz (2011)	RH (+)	USA	–	–	–	330,8·10 <sup>6</sup> \$ de ahorro en USA
	NO / N+	Canadá	–	–	–	46,2·10 <sup>6</sup> \$ de ahorro en Canadá
Vanderlaan (2011)	RH (+)	USA	Práctica clínica	0,127	–	384 \$, descenso de costes directos
	NO – N3					
Hall (2012)	RH (+)	UK	Práctica clínica	0,16	5.529 £/QALY	860 £, incremento de costes directos
	NO					
Lamond (2012)	NO / N+	Canadá	Práctica clínica	0,18	10.316 C\$/QALY	1.852 C\$, incremento de costes directos
	NO			0,27	9.591 C\$/QALY	2.585 C\$, incremento de costes directos
	N+			0,06	14.844 C\$/QALY	864 C\$, incremento de costes directos
Madaras (2012)	RH (+)	Hungría	Práctica clínica		6.871 €/QALY	
	NO					
Ward (2013)	RH (+)	UK	Práctica clínica (basada en datos de registro de cáncer)	13,54	26.940 £/QALY	–
	NO					
	HER2/neu (-)					
	Edad<75					
Holt (2013)	RH (+)	UK	AOL + Nottingham Prognostic Index	0,14	6.232 £/QALY	888 £, incremento de costes directos
	NO / N+					
Seguí (2014)	RH (+)	España	AOL	0,073	32.041 €/QALY	720 €, descenso de costes directos
	NO					
Yamauchi (2014)	RH (+)	Japón	Práctica clínica	0,139	636.752 ¥/QALY	153.565 ¥, incremento de costes directos
	NO					
Bargalló-Rocha (2015)	RH (+)	Méjico	Práctica clínica	–	1.914 \$/QALY	129 \$, incremento de costes directos
	NO					
Katz (2015)	RH (+)	Francia	Práctica clínica	0,17	2.134 €/QALY	352 €, incremento de costes directos
	NO					
Smyth (2015)	RH (+)	Irlanda	Práctica clínica	–	–	793.565 €, ahorro neto
	NO					

La literatura también recoge un análisis del impacto presupuestario relevante que describe el efecto de la inclusión del test multigénico en el sistema de salud (Ragaz et al., 2011). La evaluación se llevó a cabo considerando a pacientes que presentaban afección en ganglios linfáticos como pacientes libres de metástasis en poblaciones de EE.UU y Canadá. El resultado arrojado determinó que la inclusión del test conducía a un ahorro del sistema de 330,8·10<sup>6</sup> \$ y 46,2·10<sup>6</sup> \$ respectivamente.

El cáncer de mama tratado con quimioterapia y hormonoterapia adyuvante en estadios tempranos ofrece la posibilidad de una recuperación total de los pacientes en la mayoría de los casos. No obstante, las características de los pacientes hacen que los resultados de la

quimioterapia no ofrezcan resultados significativamente mejores que el tratamiento solo con hormonoterapia. La discriminación de los pacientes que no se ven especialmente favorecidos por la quimioterapia constituye una cuestión relevante, con el fin de evitar una importante pérdida de calidad de vida. El test multigénico Oncotype Dx® permite una mejor clasificación de los pacientes en cuanto a recurrencia respecto a los criterios previos y, por tanto, facilita la decisión sobre el tratamiento a aplicar sobre los pacientes.

## 2.4. EVALUACIONES ECONÓMICAS.

El incremento de la complejidad de las organizaciones sanitarias tanto en términos tecnológicos como respecto a los requisitos en capital humano ha provocado que su gestión sea compleja. La demanda de la población aumenta respecto a los servicios y la inclusión de nuevas tecnologías sanitarias (García-Altés et al., 2011). Por el contrario, los sistemas sanitarios están sujetos a recursos limitados y el presupuesto sanitario se ha reducido en los últimos años producto de la crisis financiera, dando lugar a cambios estructurales y medidas de austeridad (Quaglio et al., 2013). En consecuencia, la gestión de los servicios sanitarios ha tenido que tratarse de optimizar los recursos disponibles frente a los beneficios disponibles. Con el objeto de determinar la idoneidad de las intervenciones sanitarias se ha establecido la evaluación económica como una herramienta que permite comparar diferentes alternativas en términos de costes y beneficio (Drummond, Sculpher, Torrance, O'Brien, & Stoddart, 2005; Gold, Siegel, Russell, & Weinstein, 1996).

La evaluación económica de las intervenciones sanitarias se define como la comparación de dos opciones alternativas en términos de costes y consecuencias (Drummond et al., 2005; Gold et al., 1996). La evaluación considera las alternativas como las diferentes maneras en las que un problema es abordado. Las evaluaciones económicas en el campo de la salud dependen del ámbito concreto al que se dirijan, el peso de los costes y, posteriormente, las consecuencias dependerá de la dimensión de la intervención. Así, la evaluación económica de las intervenciones en salud pública debe atender a cuatro elementos clave para su desarrollo que son; el efecto de la intervención, el valor y medida de los resultados, los costes y la equidad de las intervenciones que se llevan a cabo sobre la población.

Efectos causados por la intervención: La aplicación de las intervenciones en salud debe estar basada en toda la información relevante que corresponda a la historia natural del procedimiento sanitario sobre el que se pretende actuar. La información utilizada para establecer la intervención y sus efectos debe asentarse en los principios de la medicina basada en la evidencia (Sackett & Rosenberg, 1995)<sup>2</sup>. Los ensayos clínicos se han considerado como la fuente de información más relevante para obtener y ofrecer evidencias sobre los efectos

---

<sup>2</sup> La Medicina Basada en la Evidencia es el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores y más actuales pruebas en la toma de decisiones sobre el cuidado del paciente. Por lo tanto, debe optimizar la toma de decisiones, haciendo hincapié en el uso de pruebas científicas provenientes de la investigación correctamente concebida y llevada a cabo.

causados por una intervención. Desde el punto de vista de la evaluación económica de las intervenciones, los ensayos clínicos comparados permiten establecer las diferencias de los efectos producidos por dos intervenciones diferentes. Sin embargo, los ensayos clínicos presentan limitaciones relacionadas con la representatividad de la población a la que se dirige la intervención o la representatividad de sus resultados (Drummond et al., 2005). Además, la corta extensión temporal de los ensayos clínicos se ven como una limitación relevante de los resultados porque impide la determinación de los efectos de la intervención a largo plazo. Algunos ensayos logran concluir la relación de efectos de la intervención en puntos temporales intermedios permitiendo el análisis de los efectos más a largo. Estos procedimientos son habituales en la evaluación de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas a través de ensayos clínicos. Sin embargo, las evaluaciones en el área de salud pública y el uso de los resultados intermedios no son habituales debido a los problemas éticos que se pueden plantear<sup>3</sup> o las limitaciones económicas o temporales. En consecuencia, la determinación y la proyección de los resultados de las intervenciones en salud pública es una cuestión que requiere de procedimientos matemáticos capaces de reproducir la historia natural. Los modelos matemáticos pueden permitir la evaluación económica a través de la síntesis de costes y beneficios establecidos en diferentes poblaciones que pueden ser proyectados sobre la población estudiada (Briggs, Claxton, & Sculpher, 2006).

Medida y valor de los resultados: los resultados de la intervención deben abordar de modo amplio las consecuencias derivadas de una intervención. Los efectos producidos pueden ser diversos y no solo manifestar consecuencias en el plano sanitario, a pesar de que el objetivo de una intervención en salud tiene como objetivo beneficiar las condiciones sanitarias de la población. El análisis que habitualmente plantea la evaluación de los resultados se define como la calibración de las variables sanitarias derivadas de la intervención, sin embargo, pueden producirse consecuencias derivadas no relacionadas con la salud. Un ejemplo podría verse en un incremento de la autonomía personal derivada de una intervención. Debe señalarse que las intervenciones pueden dar lugar tanto a beneficios como a daños para los individuos y ambos son relevantes para la intervención. Además, la extensión de la evaluación de las intervenciones al conjunto de la población implica la consideración de resultados que responden a múltiples criterios. La toma de decisiones multicriterio se lleva a cabo en función a las preferencias del decisor, quien determina el peso asignado a cada resultado de la intervención de modo discrecional (Rob Baltussen & Niessen, 2006).

Costes y consecuencias: los costes de las intervenciones pueden abarcar una amplia diversidad de conceptos. La puesta en marcha de una intervención sanitaria no sólo implica el coste de los medios directos relacionados con la aplicación de la tecnología médica sino que implica otros costes relacionados con diversos aspectos sociales. Así, el conjunto de costes considerados en la evaluación económica de las intervenciones deben ampliarse a otros ámbitos como los costes laborales entre otros (Lensberg, Drummond, Danchenko, Despiégl, 2006).

---

<sup>3</sup> Las dificultades éticas pueden derivar de la representatividad de diferentes grupos de pacientes en el conjunto de la población. La evaluación económica comparada a nivel poblacional podría conducir a que la aplicación de nuevas tecnologías dirigidas a pacientes poco representados, como pacientes en enfermedades raras, fueran excluidas.

& François, 2013; López-Bastida et al., 2010). Los beneficios, por su parte, de la intervención pueden reducir la población en condición de dependencia y por tanto lograr un incremento de recursos. No obstante, en la práctica no se han establecido estructuras que permitan valorar los efectos transversales producidos por las intervenciones, bien por la existencia de un efecto directo o por la compensación derivada de la mejora causada por la intervención.

Equidad: el grado de equidad de las intervenciones sanitarias se establece a través de la amplitud de la distribución de la salud al conjunto de la población así como un beneficio equilibrado de la intervención, transversal a los diferentes niveles socioeconómicos (Maynard, 2012). El beneficio no depende de quien reciba dicho beneficio. Por lo tanto, la equidad corresponde con una dimensión social del beneficio aportado por la intervención que no está directamente relacionado con la salud y constituye un elemento complejo para incluirlo en la dimensión de resultado. Así, la dificultad de abordar esta dimensión social puede provocar complicaciones de interpretación de los resultados cuando el objetivo principal de la intervención constituye una mejor distribución de los servicios de salud. La complejidad para establecer el peso de la evidencia y el equilibrio entre equidad y beneficio, con frecuencia, conduce a la implantación de programas con altos costes y escasa evidencia, incluso programas que aun siendo efectivos no son *coste-efectivos* (Maynard, 1997). Como consecuencia de la implantación de programas no coste-efectivos, se asume un coste de oportunidad y la pérdida de inversión en otras intervenciones sanitarias (Maynard, 2012).

La evaluación económica de las intervenciones sanitarias se identifica como un conjunto de técnicas para establecer la relación existente entre el coste y los resultados de las intervenciones (Prieto, Sacristán, Antoñanzas, et al., 2004). Las técnicas de evaluación económica están basadas en la teoría económica para establecer la prioridad de elección. Sin embargo, el análisis establece una diferencia entre los términos comparados: los costes se constituyen en términos monetarios, mientras que los beneficios de las intervenciones sanitarias pueden considerarse bien en unidades monetarias o en unidades naturales de salud. La evaluación permite determinar el rendimiento o eficiencia de las intervenciones o las tecnologías sanitarias comparadas, facilitando la decisión de elección entre las diferentes alternativas. La elección se establece en términos de mayor rendimiento o eficiencia, es decir, la tecnología elegida corresponde con aquella que mayor beneficio logra a iguales costes o que menor coste suponga a igual beneficio (Drummond et al., 2005). La definición de los costes y los resultados dan lugar a diferentes tipologías de análisis. Los diferentes tipos de análisis establecidos en función de la medida de los costes y resultados queda recogida en la Tabla 10.

*Minimización de costes*: El análisis de minimización de costes permite comparar todos los recursos asociados a una intervención sanitaria. El análisis no considera los efectos o resultados provocados por la intervención sanitaria. El hecho de que los efectos no formen parte del análisis durante la evaluación responde a un supuesto previo que establece como consideración previa que todas las intervenciones comparadas producen los mismos efectos (Drummond et al., 2005). La minimización de costes debe diferenciarse del análisis de costes económico; mientras el análisis de costes compara las intervenciones en función de las



entradas utilizadas, la minimización de costes requiere que los efectos de la intervención sean iguales para todas las tecnologías o intervenciones comparadas. La minimización de costes constituye una valoración meramente económica, con el objetivo de reducir los costes económicos. Los resultados de las intervenciones pueden ser determinantes en una evaluación por lo que estos análisis son considerados una valoración parcial y sesgada. Los análisis de costes de la enfermedad constituyen un caso particular de estos estudios donde se evalúan los costes relativos al mantenimiento de la enfermedad en la sociedad (Drummond et al., 2005). En la evaluación de las TGs la minimización de costes han presentado baja presencia en años pasados (Carlson, Henrikson, Veenstra, & Ramsey, 2005) y en la actualidad no se realizan debido a que los efectos logrados por las tecnologías genéticas suelen diferir respecto a las tecnologías sanitarias en uso (Djalalov, Musa, Mendelson, Siminovitch, & Hoch, 2011).

*Tabla 10. Tipos de modelos de análisis de evaluación económica en relación a sus características.*

	<b>Unidad de costes</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Unidad de resultados</b>	<b>Estrategia de análisis</b>	<b>Criterio de elección</b>
<b>Minimización de costes</b>	Monetaria	Idéntica	-	Comparación de costes entre alternativas	Alternativa de menor coste
<b>Coste-beneficio</b>	Monetaria	No común a la alternativa considerada	Monetaria	Comparación de razones coste-beneficio de las alternativas	Alternativa con menor cociente coste-beneficio o mayor beneficio neto
<b>Coste-efectividad</b>	Monetaria	Igual a las alternativas	Unidades naturales	Comparación de coste por unidad de resultado por alternativa	Alternativa con menor coste por unidad de resultado ganado
<b>Coste-utilidad</b>	Monetaria	Supervivencia y calidad de vida relacionada con salud	AVAC	Coste por AVAC por alternativa	Alternativa con menor coste por AVAC ganado

*Análisis coste-beneficio:* la técnica de análisis coste-beneficio está fundamentada en los principios neo-clásicos de la economía del bienestar (Hanley, Spash, & Cullen, 1993), en particular en el concepto del óptimo de Pareto y el principio de compensación potencial de Kaldor-Hicks (Drummond et al., 2005; Johannesson, 1996). Los primeros análisis coste-beneficio fueron desarrollados en Estados Unidos por parte de la agencia del agua. La economía del bienestar constituye una rama de la economía cuyo supuesto principal establece que el bienestar social es igual a la suma del bienestar de cada consumidor, del mismo modo que identifica a cada individuo como el mejor juez de su propio bienestar. En consecuencia, solo pueden ser tomadas en consideración las preferencias individuales que deben ser consideradas independientes. Por lo tanto, la distribución de recursos viene dada por el

equilibrio adecuado del mercado (Velasco & Rodríguez Monguió, 2009). El equilibrio de mercado se logra en condiciones de competencia perfecta, en consonancia con los principios de la teoría económica clásica sin considerar los fallos del mercado. Al mismo tiempo, el criterio de eficiencia de Pareto establece que ninguna acción social debe emprenderse si el resultado de la mejora del bienestar de algunos miembros de la comunidad supone pérdida del nivel de satisfacción de otros miembros de la sociedad. Por tanto, las acciones no son implementadas siempre y cuando exista algún coste social. Asociado al principio de Pareto, Kaldor (1939) y Hicks (1939) desarrollaron el principio de compensación por el cual la acción social es aceptable siempre y cuando los beneficios puedan compensar a los perjuicios (Hicks, 1939; Kaldor, 1939). De este modo se interpreta la eficiencia de Pareto en términos de posibilidad de compensación y no exclusión absoluta. La teoría del bienestar ajustada por criterios de Pareto implica obviar cualquier consideración sobre la distribución equitativa de los recursos. Por lo tanto, el objetivo perseguido por las evaluaciones basadas en análisis coste-beneficio corresponde con la distribución de los recursos escasos a través de la optimización de los criterios de Pareto atendiendo a los principios de compensación de Kaldor y Hicks (Velasco & Rodríguez Monguió, 2009).

Las evaluaciones económicas realizadas a través de análisis coste-beneficio son una modalidad de evaluación también desarrollada para la determinación de las intervenciones sanitarias. La valoración tanto de los recursos como los efectos se establece en unidades monetarias (Drummond et al., 2005), pero esto no implica que los elementos evaluados solo guarden relación con aspectos financieros. Así, la intervención sanitaria se expresa como una relación de producción entre las entradas de recursos y las salidas de salud (Williams, 1974), permitiendo identificar si los efectos exceden a sus costes. Es decir, la intervención sanitaria capaz de ofrecer un beneficio social neto indica la idoneidad del programa.

La valoración de las intervenciones sanitarias a través de sus rendimientos netos hace que el análisis coste-beneficio presente un alcance más amplio, aportando información también sobre el beneficio absoluto de los programas (Loza, Castillo-Portilla, & Rojas, 2011). Además, la determinación de unidades monetarias de todos los elementos de evaluación permite la comparación no solo de tecnologías afines sino también la comparación de sectores económicos diferentes (Drummond et al., 2005). La asignación de valores monetarios se realiza a través de tres procedimientos diferentes: la valoración a través del capital humano (Puig-Junoy, Pinto-Prades, & Ortún-Rubio, 2001), las preferencias reveladas (Grosse, Wordsworth, & Payne, 2008) o la disposición a pagar o valoración contingente (Graves, Peshkin, Luta, Tuong, & Schwartz, 2011; Issa, Tufail, Hutchinson, Tenorio, & Baliga, 2009; Lacour et al., 2008).

*Análisis coste-efectividad:* el análisis coste-efectividad corresponde a la comparación de los recursos con los efectos producidos por una intervención o tecnología sanitaria donde la efectividad no necesariamente tiene que ser medida en unidades económicas. El análisis coste-efectividad ofrece la posibilidad de disponer de una herramienta útil para la toma de decisiones, pudiendo seleccionar la intervención óptima entre las alternativas disponibles

(Drummond et al., 2005). El uso de información útil desde el punto de vista sanitario ha conducido a que haya sido ampliamente utilizado en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. La característica diferencial de la evaluación coste-efectividad radica en el uso de unidades naturales para la valoración de los efectos de la intervención sanitaria (Prieto, Sacristán, Antoñanzas, et al., 2004). Un ejemplo de unidad natural correspondería a la evaluación de un medicamento dirigido a la hipertensión, la efectividad se mediría mediante los mmHg (Pinto-Prades et al., 2001). Los *Años de Vida Ajustados por Calidad* (AVAC) o *Quality Adjusted Life Years* (QALY) (Drummond et al., 2005)., y los *Años de Vida Ajustados por Discapacidad* (AVAD) o *Disability Adjusted Life Years* (DALY) (Babigumira et al., 2011) constituyen dos unidades de gran relevancia en la determinación de la variación de los efectos de las intervenciones sanitarias. Las intervenciones deben tener un objetivo claro y establecer la dimensión sobre la cual se lleva a cabo la evaluación de efectividad, y en caso de existir múltiples objetivos las alternativas de intervención deben alcanzar los objetivos en igual medida.

*Análisis coste-utilidad*: el análisis coste-utilidad corresponde al área del análisis económico centrada en el análisis de los resultados en términos de calidad. Este tipo de análisis comparte gran cantidad de elementos con los análisis coste-efectividad, por ello gran número de autores han utilizado de modo indistinto ambos términos por considerar los análisis coste-utilidad como un caso particular del análisis coste-efectividad (Weinstein & Stason, 1977). No obstante ambos tipos de análisis plantean diferencias conceptuales significativas. Desde el punto de vista de los costes, el análisis coste-efectividad establece el incremento de los costes con relación a un efecto concreto producido por la intervención sanitaria. Por el contrario el análisis coste-utilidad determina la variación de los costes con relación a la mejora de la salud atribuible a una intervención sanitaria, donde la diferencia incremental es medida en años de vida ganados ajustados por la calidad. Respecto a la determinación de los resultados, el análisis coste-utilidad cuantifica los efectos en unidades de calidad relacionada con la salud, en cualquiera de sus variantes. Si bien es cierto que en la mayoría de los estudios la unidad más habitual suele ser los QALY. Los resultados en salud pueden ser únicos o múltiples y hacen referencia a criterios generales por lo que son valorados por unidades genéricas como los QALY que incorporan el concepto de valor, una diferencia respecto a los análisis coste-efectividad.

El concepto de calidad en las intervenciones está asociado a los procedimientos de valoración, donde el usuario establece las preferencias o utilidades que otorga a la intervención sanitaria. La identificación de las preferencias está sujeta a diferentes procedimientos mediante los cuales se establece la contraprestación económica que los usuarios estarían dispuestos a sacrificar a cambio de una intervención sanitaria bajo criterios de calidad. El concepto de calidad no está sujeto a una perspectiva temporal larga. Un ejemplo de inmediatez en el tiempo se establece con patologías como la fibrilación auricular donde las intervenciones son rápidas y modifican la salud del usuario entre estados de salud de modo drástico (López Gude, Rodríguez Bezos, & Rodríguez Barrios, 2010). Además, la valoración de la calidad puede verse condicionada en función de las intervenciones a las que se enfoquen y el resultado obtenido,

siendo este efecto relevante en campos como el de la oncología (Kuppermann et al., 2013). Pero la calidad también puede ser significativa respecto a las TGs cuando la repercusión de la intervención sanitaria puede presentar efectos a largo plazo. En estos casos las valoraciones económicas de la calidad por unidad de salud ganada pueden ser significativas (Greeley et al., 2011).

Por lo tanto, los costes, la medida de la efectividad y la definición de las intervenciones comparadas o comparadores constituyen las principales características que establecen la evaluación económica. Los costes y la medida de resultados están sujetos a los criterios de evaluación económica mientras que las características del comparador corresponderán a cada intervención en particular.

#### **2.4.1. COSTES DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS.**

La determinación de los costes asociados a las intervenciones sanitarias constituye un elemento común a todas las técnicas utilizadas para la evaluación económica de intervenciones sanitarias. El concepto de coste usualmente se relaciona con la idea de sacrificio, un esfuerzo necesario para la obtención de propósitos o fines concretos. Por consiguiente, el coste de los bienes o servicios puede definirse como los sacrificios vinculados a la obtención de los mismos, mientras que el coste asociado a una actividad se relacionará con el sacrificio de valores vinculados a la realización de una actividad (Ribaya, 1999). Los costes de las intervenciones en el campo de la salud también pueden establecerse como la pérdida de bienestar personal no relacionado con la falta de salud actual. Por lo tanto, los costes constituyen una reducción de bienes que se produce como consecuencia de una traslación de recursos a una nueva intervención sanitaria (Edejer et al., 2003). Así, el coste de una intervención se define como la cantidad total de recurso consumido y su valor monetario asociado relativo al uso de una unidad de un recurso específico (Drummond et al., 2005).

El concepto de coste desde un punto de vista contable corresponde con la salida de activos monetarios (capital) para compensar la entrada de otro tipo de activos. La salida de capital no tiene porqué implicar una disminución de la masa total de activos. La inclusión de otro tipo de activos en la masa patrimonial total a lo largo de un período de tiempo flexible, comporten los nuevos activos una naturaleza de origen material o inmaterial, pueden compensar el equilibrio total de la masa patrimonial. Así, los costes contrarrestan la entrada cuantificada de productos, bienes y servicios necesarios para realizar la actividad económica de una entidad destinada a lograr un fin concreto (Toro, 2001). La descripción gráfica de la producción sanitaria se establece en la Figura 4. El concepto de coste, salida de activos, puede establecerse de modo diverso y asumirse como la pérdida de cualquier tipo de recurso, a pesar de entenderse habitualmente como una pérdida de capital. La definición de coste más habitual en economía de la salud se establece como el sacrificio de unas entradas con el fin de obtener unos productos derivados.

En consecuencia, el análisis de costes debe identificar todos los recursos necesarios para implantar cada una de las intervenciones sanitarias sometidas a evaluación. La identificación de los diferentes costes puede clasificarse a través de diversas taxonomías, siendo entre ellas la diferenciación dicotómica entre costes directos e indirectos la más elemental. Así, los costes directos corresponden a transacciones de capital como contraprestación a productos o servicios sea su origen sanitario o no sanitario. Por el contrario, los costes indirectos corresponden con aquellos costes generados como consecuencia de haberse sometido o haber hecho uso de una intervención sanitaria (la cual está sujeta a evaluación). La clasificación de los costes también puede establecerse en relación al ámbito en el que se generan los costes, sanitarios o no sanitarios. La diferenciación entre ambas opciones se establece con relación al origen del servicio recibido durante la prestación sanitaria. Los recursos utilizados en la intervención que constituyen los costes sanitarios son de naturaleza sanitaria, como la asistencia clínica o los fármacos, entre otros.

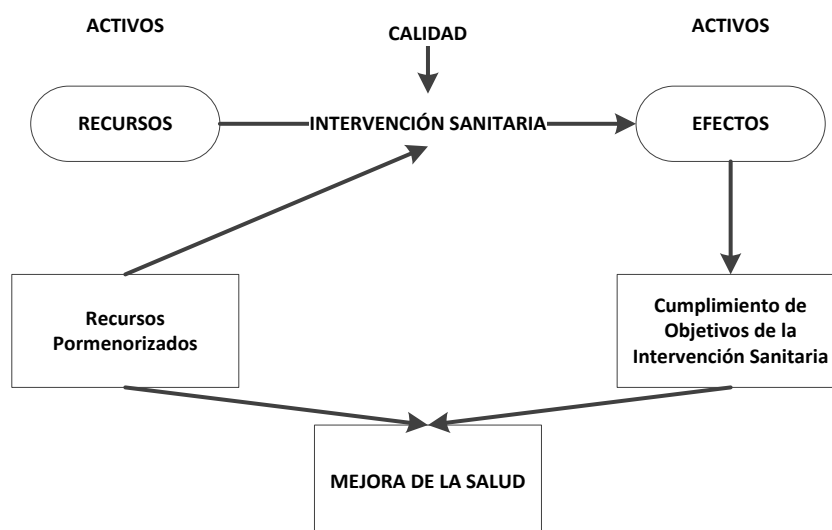


Figura 4. Producción en servicios de salud, adaptación de figura 2 "Principales elementos a considerar para determinar la función de producción en servicios de salud" (Toro, 2001).

Además, los costes sanitarios también incluyen otro tipo de recursos que a pesar de no tener una relación directa con la prestación son generados como consecuencia de la prestación de la asistencia sanitaria, como los salarios de los profesionales implicados en el tratamiento o la propia asistencia sanitaria. Finalmente, los costes no sanitarios constituyen todos aquellos recursos que a pesar de no estar directamente relacionados con la implantación de la intervención sanitaria tienen un impacto sobre las finanzas de los pacientes (Prieto, Sacristán, Pinto, et al., 2004). Estos últimos guardan mayor relevancia en la evaluación de los costes desde un punto de vista social (López-Bastida et al., 2010). Un ejemplo de costes asociados a cada taxonomía se establece en Tabla 11.

Los costes de las intervenciones sanitarias dependen del enfoque desde el cual se realiza una evaluación económica. Así, determinados recursos que pueden ser considerados como tales

atendiendo a determinados criterios de evaluación pueden no constituir un coste desde otro punto de vista diferente (Drummond et al., 2005). En consecuencia, la perspectiva de análisis condiciona la elección de los costes considerados en el análisis. Las directrices establecidas por el “*National Institute for Clinical Excellence*” (NICE) determinaron que las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias deben desarrollarse atendiendo a la perspectiva de los Sistemas Nacionales de Salud (NICE, 2012). En este contexto, el enfoque sanitario de los costes restringe la consideración solo de aquellos elementos que implican un sacrificio económico que están directamente relacionados con los procedimientos estrictamente sanitarios, sin tener presentes otro tipo de costes que podrían asociarse a la intervención. Por el contrario, una perspectiva más global correspondería con un análisis social en el que se englobarían todos aquellos costes constitutivos de un coste de oportunidad (Prieto, Sacristán, Pinto, et al., 2004), para el paciente y el sistema sanitario. El coste de oportunidad generado por la implantación de una nueva intervención se establece como el valor del bien o servicio al que se renuncia para poder implantar la intervención sanitaria (Samuelson, 2002), o el valor del siguiente mejor recuso alternativo al que se renuncia para poder llevar a cabo la actuación elegida (Bernanke, 2007).

*Tabla 11. Clasificación de los costes asociados a una intervención.*

	<b>Directos</b>	<b>Indirectos</b>
<b>Sanitarios</b>	Fármacos, Servicios asistenciales, Estancias hospitalarias...	Servicios sanitarios consumidos durante el período de vida ganado como consecuencia de la intervención evaluada
<b>No sanitarios</b>	Gastos de transporte, cuidados informales, gastos estéticos (pelucas en pacientes con cáncer)...	Coste de oportunidad asociado al tiempo de tratamiento, pérdida de productividad...

Los costes se establecen en el contexto de un marco temporal y la delimitación en el tiempo de los costes constituye factor relevante durante el procedimiento de evaluación económica, tanto respecto a la identificación de los costes como la valoración de cada unidad de coste. Los límites temporales que encuadran la determinación de los costes se establecen en función de los objetivos de las intervenciones evaluadas. Sin embargo, los períodos de análisis deberán corresponder con intervalos suficientemente dilatados para evitar sesgo a favor de una intervención específica (Drummond et al., 2005; Prieto, Sacristán, Antoñanzas, et al., 2004). La delimitación de los marcos temporales constituye una cuestión controvertida, en especial si la extensión de los límites pudiera conducir a la inclusión de costes sanitarios futuros relacionados con la intervención. La controversia se establece derivada de la conveniencia de la inclusión de los costes futuros. La consideración de los costes futuros sería conveniente en intervenciones como las relacionadas con fines preventivos (Drummond et al., 2005), como el caso de las TGs. Sin embargo, de modo general, la consideración de los costes futuros se establecerá si existe constatación de la relación entre los costes futuros y la intervención, la

morbilidad del paciente es consecuencia de la intervención sanitaria o existen datos sobre los costes futuros.

La cuantificación de los costes se determina a través de una estimación monetaria de todos los costes tras una identificación previa de las distintas unidades de recurso (López Bastida et al., 2010). Para ello se procede a una identificación de las unidades de cantidad y el valor dinerario asignado a cada unidad de recurso (Prieto, Sacristán, Pinto, et al., 2004). La distribución de los diferentes costes puede establecerse como unidades agregadas o conjuntas. El uso de información agregada o desagrega debe responder a los intereses de la evaluación, si bien el acceso a la información empírica puede condicionar la decisión. Las dificultades del acceso a los datos económico en muchos casos conducen a la necesidad de hacer uso de modelos estadísticos / econométricos para poder realizar generalizaciones de los datos empíricos obtenidos y representar la realidad observada (Prieto, Sacristán, Pinto, et al., 2004). La determinación de las unidades monetarias puede presentar dificultades, a pesar de la independencia de valoración respecto al origen de los recursos. Así, la consideración de las unidades monetarias mediante valoraciones de mercado no ofrece una visión perfecta sobre los costes reales porque pueden distorsionar el equilibrio que se establece entre el servicio obtenido y el precio pagado. El pago directo de servicios, por su parte, puede reflejar un valor directo de los servicios recibidos. En consecuencia, la evaluación más adecuada para la evaluación de los costes de una intervención debería establecerse en términos de coste oportunidad de cada uno de los recursos necesarios para llevar a cabo la intervención sanitaria (Drummond et al., 2005). La valoración de los costes también presenta dependencia respecto a su distribución a lo largo del tiempo, constituyendo variables dependientes. La percepción sobre la magnitud de un gasto está sujeta al momento en que se produce debido a la existencia de preferencias temporales y conduciendo a que los costes estén sujetos a descuentos a lo largo del tiempo. Es decir, un recurso obtenido en el presente es preferido frente a su disfrute futuro (Pinto-Prades, Ortún-Rubio, & Puig-Junoy, 2001).

#### **2.4.2. BENEFICIO DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS.**

Las intervenciones sanitarias provocan alteraciones en los estados de salud de los individuos, considerando los estados de salud como una estimación sobre la salud propia o ajena con relación a las preferencias individuales (Gold et al., 1996). Así, los beneficios de una intervención se establecen como los resultados que conducen al incremento de bienestar asociado a la mejora de la salud de los individuos. Entendiendo el concepto de salud como “el estado de bienestar completo, físico, mental y social y no simplemente la ausencia de enfermedad o incapacidad” (World Health Organization, 1948). Por consiguiente, el beneficio logrado por las intervenciones puede establecerse como el grado subjetivo de bienestar atribuible a la carencia de síntomas, al estado psicológico y a las actividades que se desean realizar (Bulpitt, 1997).

La mejora de la salud de los individuos puede evaluarse mediante múltiples factores como elementos individuales de carácter clínico, elementos de carácter genérico o conceptos sintéticos (Alvis & Valenzuela, 2010). Sin embargo, los beneficios derivados de las intervenciones sanitarias pueden establecerse más allá de la modificación en la salud de los individuos, pudiendo aunarse en dos grandes grupos diferenciados por su resultado: beneficios sanitario y no sanitarios (Pinto & Sánchez, 2011). Los beneficios sanitarios corresponden con la mejora de salud de la población como consecuencia derivada de la intervención aplicada. Los beneficios no sanitarios pueden definirse en dos categorías diferenciadas, como la mejora de la productividad laboral y la mejora de la calidad de vida. La intervención logra una mejora de la productividad laboral siempre que logre un efecto sobre los costes laborales logrando una disminución de los periodos de convalecencia requeridos para la recuperación de los pacientes en edad laboral. Como consecuencia, la intervención permite incrementar el tiempo dedicado al trabajo y disminuir las cargas sociales. Por el contrario, la mejora de la calidad de vida se establece mediante una mejora de las condiciones de vida del día a día de las personas sin que por ello tenga por qué tener un reflejo directo en términos de salud o en unidades monetarias como los anteriores.

La acción de las intervenciones sanitarias plantea su principal foco de acción sobre las medidas en salud, a pesar de que su impacto pueda ser muy significativo sobre los beneficios no sanitarios. No obstante, los beneficios no sanitarios pueden constituir un elemento relevante con gran impacto social. La modificación de las condiciones de salud de los individuos presenta efectos sobre la fuerza productiva de la población y los costes laborales asociados. No solo por la carga social que implican los periodos de recuperación de la enfermedad que se pueden ver alterados por la intervención, sino por la modificación de las capacidades laborales derivadas de las comorbilidades asociadas a la recuperación de la enfermedad (Lensberg et al., 2013; López-Bastida et al., 2010).

La medida del beneficio sanitario puede establecerse a través de unidades sintéticas como la calidad de vida relacionada con la salud sin la necesidad de hacer uso de unidades naturales o unidades monetarias. La calidad de vida es un concepto amplio utilizado para hacer referencia a aspectos de la calidad de vida directamente relacionados con la salud (Drummond et al., 2005; Gold et al., 1996). El análisis de la calidad relacionada con la salud requiere tener en cuenta dos dimensiones analíticas, la extensión y la tipología del análisis. La extensión del análisis debe permitir establecer una horquilla que recoja la extensión detallada de los daños sufridos, diferenciando y explorando los distintos tipos de daños ocasionados por la enfermedad sobre la cual se pretende intervenir (dolor, discapacidad, etc.). Por el contrario, la evaluación del daño puede realizarse a través de un único indicador sintético que acumulará la morbilidad resultante del proceso de enfermedad padecida por parte de los individuos. Por consiguiente el enfoque del estudio a través de ésta condición puede diferenciarse de la magnitud abarcada en unidimensional o multidimensional. El enfoque multidimensional establece líneas de análisis de la calidad a través de diversos atributos que permiten una descripción más detallada de las consecuencias de las comorbilidades, mientras un abordaje unidimensional trata de colapsar los diferentes aspectos del daño que causan enfermedad o



comorbilidad en un único indicador (Anguita, Labrador, & Candel, 2001). Los indicadores sintéticos de calidad de vida proporcionan un valioso instrumento para resumir y comparar la salud de las poblaciones, así como para determinar la importancia relativa de las diversas causas de las diferencias. La capacidad comparativa se establece a través de la combinación de información sobre la mortalidad y la calidad de vida relativa a la salud que se produce en su configuración (Alvis & Valenzuela, 2010). Las aportaciones a la literatura sobre diferentes indicadores sintéticos son variadas, si bien los indicadores más relevantes han sido los AVAC (QALY) y los AVAD (DALY) que hacen referencia a la pérdida de calidad de vida, la muerte prematura y la discapacidad.

Los QALY constituyen una herramienta de medida de la salud y longevidad sintética ampliamente utilizada por la economía de la salud (Adler, 2006). El concepto QALY representa una unidad que informa sobre el resultado de los efectos producidos por las intervenciones sanitarias y permiten capturar tanto la variación de la mortalidad y la morbilidad (Drummond et al., 2005). El concepto de AVAC fue utilizado por primera vez en los trabajos realizados por Zeckhauser (1976) como medida del resultado de salud, mediante la combinación de la duración y la calidad de vida de los individuos (Zeckhauser & Shepard, 1976). Sin embargo, existen referencias que atribuyen la autoría previa del concepto a Fanshel y Bush en 1970 (Torrance & Feeny, 1989), e incluso se ha certificado el uso de los AVAC en un estudio anterior sobre fallo renal crónico en 1968 por parte de Herbert Klarman et al. (Drummond et al., 2005). Los AVAC pueden definirse como los resultados en términos de salud asociados a una evaluación de una intervención sanitaria en un momento concreto en el tiempo (Weinstein, Torrance, & McGuire, 2009). La dimensión de tiempo más frecuente en la definición de los AVAC corresponde a un año, acorde con las dimensiones utilizadas en los estudios económicos de los cuales forma parte (Drummond et al., 2005). En la actualidad constituye uno de los indicadores más extendidos internacionalmente en los procesos de evaluación de tecnologías sanitarias (NICE, s. f.). Los AVAC corresponden con una valoración subjetiva de las preferencias de los individuos por un estado de salud condicionado por la calidad. Por lo tanto, los AVAC constituyen una medida relativa e hipotética, cuyas unidades resultantes por definición son contabilizadas de modo relativo a una unidad de tiempo (usualmente anual). De este modo a cada unidad temporal le corresponde una función de calidad, es decir, a la unidad temporal  $i$  le corresponde una unidad de calidad  $q_i$ . El cálculo de los AVAC se determina como una ponderación de la calidad de vida relativa a la calidad de la salud (P. Dolan, 2000) mediante un perfil específico de salud como:

$$AVAC = \sum_{i=1}^M q_i t_i$$

M: número de periodos en los cuales se divide la vida útil de los individuos.

t<sub>i</sub>: duración temporal de los periodos.

q<sub>i</sub>: calidad de vida ponderada asociada al período corresponde.

Los AVAC se desarrollaron como un concepto asociado a la efectividad de las intervenciones sobre la salud con el fin de explicar la relación analítica coste-efectividad. Tanto los estamentos sanitarios americanos (US Panel) como la agencia de evaluación británica (NICE) han establecido el AVAC como la unidad estándar para el desarrollo de estudios para promover la comparación de los análisis coste-efectividad. Sin embargo, el concepto de AVAC ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo (Weinstein et al., 2009). La definición original de los AVAC está desarrollada en base a los principios de la teoría de la utilidad. La teoría de la utilidad fue desarrollada desde el ámbito matemático para establecer los principios del comportamiento de los individuos frente a las decisiones. La primer aproximación teórica para tratar de modelar el proceso fue desarrollado por Bernouilli en 1738, quien trató de anticipar la solución a la paradoja de San Petersburgo. La paradoja de San Petersburgo constituye un problema matemático inherente a la teoría de la probabilidad y la toma de decisiones (Aguar González, 2004; Sánchez Molinero, 1984). Sin embargo, los autores von Neumann y Morgenstern fueron quienes en 1947 formularon los principios del comportamiento adoptado por un individuo ante las decisiones en situaciones de riesgo. Los principios fueron postulados dentro de su aportación a la teoría de juegos (von Neumann & Morgenstern, 1944). Los autores definieron entre los principios del comportamiento que la utilidad corresponde a un número utilizado por quien realiza una elección como medida del rendimiento esperado en condiciones de incertidumbre (Pascale & Pascale, 2007). Del mismo modo plantearon las bases del comportamiento racional del individuo frente a la toma de decisiones más allá de la maximización de los beneficios y estructuraron el cálculo matemático de dicho comportamiento. De este modo, las personas tratan de maximizar las utilidades y el beneficio atendiendo a las circunstancias en las que se encuentra (von Neumann & Morgenstern, 1944). Los autores constituyeron un modelo normativo sobre como debieran ser tomadas las decisiones desde un punto de vista teórico sin plantear un proceso comparativo empírico con la realidad. El posicionamiento planteado por von Neumann y Morgenstern (1944) ha sido cuestionado por diferentes autores respecto a la concepción de la teoría de la utilidad planteada. Una de las áreas de crítica hacia la teoría ha hecho hincapié sobre la suposición de racionalidad de las decisiones de los individuos, así como la modelización de las decisiones psicológicas mediante complicados planteamientos matemáticos. Así, la teoría normativa (Gafni & Torrance, 1984) o la teoría prospectiva (*"Cumulative Prospect Theory"*) (Wakker & Tversky, 1993) constituyen desarrollos teóricos que han sido planteado como alternativa a la teoría de von Neumann y Morgenstern (1944). Si bien estas y otras aportaciones han abierto vías diferentes al estudio del comportamiento de las personas frente a la toma de decisiones la corriente dominante continúa siendo los postulados teorizados por von Neumann y Morgestern en amplios campos de conocimiento. En el caso de la economía de la salud los principios de máxima utilidad y beneficio pueden ser asumidos como criterios de elección por parte del elector. Por lo que han sido mantenidos como criterios para la evaluación de programas o tecnologías sanitarias (Drummond et al., 2005).

Así, los estados de salud son determinados en función a su utilidad asociada, que es determinada por los individuos sometidos a una intervención sanitaria. Los diferentes estados

de salud son escalados a lo largo de un intervalo creciente continuo [0 – 1], donde el valor inferior corresponde con el estado de salud menos deseable, la muerte, y el óptimo de salud se determina por la valoración máxima. Así, el estado de salud incluye la sintomatología sufrida por el paciente, el grado o nivel de dolor, deterioro de las actividades, funciones motoras o generales u otros elementos de juicio (Drummond et al., 2005). Los AVAC se establecen en el contexto de una de las corrientes de la teoría del bienestar “*Extra-welfarists*”. Esta corriente de pensamiento entiende la salud como una serie de características medibles y distintivas de cada persona. De modo que los programas sanitarios deben alcanzar objetivos relacionados con la salud y con el bienestar de las personas o la sociedad. Al mismo tiempo presentan propiedades incrementales, es decir, los AVAC corresponden a la suma de las utilidades de los estados de salud estables a lo largo del tiempo. De este modo se implementan los principios de Kaldor-Hicks (Adler, 2006). El uso de los QALY puede ofrecer dos enfoques diferenciados, una dimensión individual y una social. La decisión individual corresponde con situaciones donde los individuos no se han expuesto personalmente a la intervención, por lo tanto ofrecen la oportunidad de evaluar de modo ex ante cualquier decisión sobre salud. La dimensión social permite abordar la conveniencia de los estados de salud actuales y futuros de la sociedad a través de la población involucrada en la intervención, y conocer la prevalencia de factores de riesgo que afectan a la mortalidad y morbilidad futura (Weinstein et al., 2009). Las distorsiones debidas a que un individuo esté incurrido en un proceso de enfermedad hace que la determinación de los AVAC se establezca ex ante, no obstante la evaluación ex post de los estados de salud también puede constituir una fuente de información válida (Dolan & Kahneman, 2008). El uso de AVAC en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias está condicionado por la dimensión temporal y su valoración presenta distorsiones debido a la modificación de las preferencias de elección a lo largo del tiempo (Drummond et al., 2005). La modificación de las preferencias no está relacionado con los estados de salud anteriores o posteriores sino con la evaluación puntual de la utilidad, por lo que requieren evaluaciones secuenciales a lo largo del tiempo (Mehrez & Gafni, 1989; Weinstein et al., 2009).

La utilización de los AVAC como herramienta para establecer la valoración social de los estados de salud presenta controversia debido a que diferentes factores podrían afectar la valoración de la calidad (Nord, Daniels, & Kamlet, 2009). La estimación de la salud dirigida a la evaluación económica y la toma de decisiones pueden establecerse mediante una alta variedad de metodologías. La variedad en los métodos conduce a dificultades para comparar los resultados obtenidos (Nord, 1996), conduciendo a carencias en los procedimientos de validación de resultados y cuestionando los análisis posteriores. La utilización de AVAC en la valoración de estados de salud a nivel social también plantea dificultades relacionados con la definición temporal. La modificación de las unidades temporales puede conducir a distorsiones debidas a la falta de percepción sobre el cambio en la calidad de vida. Además, la carencia de experimentación de algunos estados de salud puede conducir a pérdidas de oportunidad no recogidas por los estados de morbilidad (Nord et al., 2009). El uso de los AVAC en la valoración social incluso puede conducir a inconvenientes de orden ético. La valoración agregada de los

AVAC puede conducir a distorsiones derivadas del grado de relación con la enfermedad evaluada (Dolan, Shaw, Tsuchiya, & Williams, 2005). Además, los AVAC se estiman de modo proporcional al beneficio obtenido, es decir, aquellos individuos con mayor potencial en términos de salud o mayores posibilidades de longevidad perciben un mayor beneficio. La determinación de los AVAC en estos términos contradice los principios de la teoría ética y el desarrollo social porque discrimina los individuos socialmente más desfavorecidos (Nord, 1993). Finalmente, la valoración de los estados de salud mediante AVAC puede conducir a la discriminación de intervenciones menos visibles para la sociedad. Esta situación conduciría a que casos como las campañas para el control de fallecimientos traumáticos serían favorecidas en detrimento de programas que incrementasen las condiciones de individuos crónicos (Nord, 1999).

A pesar de las dificultades para que las unidades sintéticas como los AVAC puedan recoger determinados aspectos de las intervenciones sanitarias como la equidad o la justicia de las intervenciones no invalida la herramienta, en su concepción o uso para determinar la utilidad agregada. No obstante, existen características sociológicas que pueden sesgar la valoración de las utilidades realizada por parte de los individuos. Para ello, es conveniente que la determinación de los AVAC no eliminen utilidades relativas a la mejora de salud como resultado de la intervención, no se diferencie entre resultados para diferentes individuos con potenciales de salud diferentes y la comparación se realice en condiciones de status quo, mediante puntos de referencia psicológica comunes a todos los individuos evaluados (Simon, 1955).

Los AVAD, por su parte, constituyen otro indicador sintético relacionado con la salud que combinan aspectos relacionados con la mortalidad y morbilidad para estimar la variación de salud de la población sometida a una intervención (Rushby & Hanson, 2001). El uso de los AVAD comenzó en los años 1960 con los trabajos de Sanders sobre salud pública (Sanders, 1964) y los posteriores trabajos realizados por Sullivan sobre mortalidad y morbilidad. En ellos se definió por primera vez los métodos para realizar el cálculo de las expectativas de vida con y sin discapacidad (Sullivan, 1971). La consolidación de los AVAD como herramienta de comparación entre estados de salud de diferentes poblaciones se produjo en la presentación del "Informe de desarrollo mundial de 1993". El informe estableció la importancia del indicador para determinar las modificaciones respecto a la esperanza de vida de las poblaciones comparadas como años perdidos y años vividos con discapacidad (Musgrove, 1993). La utilidad potencial de la herramienta radica en la referencia establecida respecto a la medida de la carga general de la enfermedad sobre la población. Los estudios relativos a la carga de enfermedad estiman los estados de salud como un indicador que permite medir las pérdidas de salud que representan la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a las enfermedades para una población (Alvis & Valenzuela, 2010). Los AVAD pretenden medir el vacío existente entre la salud real de la población y un hipotético deseo pretendido por la población relativo a su salud. Además, los AVAD no recoge las situaciones de comorbilidad, habituales en poblaciones industrializadas con edades medias poblacionales elevadas, donde varias enfermedades o sus efectos se manifiestan simultáneamente (Gold, Stevenson, &

Fryback, 2002). La estimación de los AVAD ha permitido establecer la comparación del impacto de los riesgos entre comunidades a través de la carga de la enfermedad (Alvis & Valenzuela, 2010). La comparación es posible debido a que el procedimiento de evaluación se establece a través de valoraciones objetivas por parte de los profesionales sanitarios eliminando el factor de elección de otro tipo de indicadores sintéticos (Murray & Lopez, 1997). Este punto de vista ha contribuido al incremento del uso de los AVAD en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias, sin embargo, su uso es minoritario frente a los AVAC.

### **2.4.3. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD.**

El acceso a los recursos necesarios para la aplicación de intervenciones sanitarias sería ilimitado y no sería necesario atender a su coste en condiciones ideales. Sin embargo, los sistemas sanitarios reales están sujetos a un presupuesto que constriñen el acceso a los recursos. Como consecuencia los decisores deben establecer prioridades de inversión en función de los costes y los resultados logrados de la aplicación de unas u otras intervenciones. La evaluación coste-efectividad corresponde con una de las técnicas de evaluación habituales de la evaluación económica de la salud que permiten el ajuste de los presupuestos y la maximización de los beneficios en términos de salud (Johannesson & Weinstein, 1993; Weinstein & Stason, 1977). La emergencia de guías dirigidas al desarrollo de evaluaciones económicas en Europa se produjo a inicios de la década del 2000, a pesar de que las evaluaciones económicas se han desarrollado de modo accidentado y controvertido en el entorno del sector sanitario. Sin embargo, el desarrollo de las evaluaciones en Europa estuvo precedido por otros países como Australia o Canadá (Hutton, 2012). El desarrollo de los modelos de evaluación probablemente se produjo derivado de la necesidad de información objetiva para poder tomar decisiones. La modelización de los análisis coste-efectividad debe tratar de estructurar y sintetizar la evidencia disponible para lograr argumentar y soportar las decisiones a tomar desde las intervenciones. La argumentación se establece como una valoración entre la comparación de alternativas respecto a todos los parámetros de salud estimados. El análisis permite establecer una comparación entre las entradas o costes requeridos por una intervención sanitaria y los efectos o resultados obtenidos en términos de salud (Briggs et al., 2006). El análisis coste-efectividad logra sintetizar la evidencia como el uso de recursos en términos económicos y los resultados en términos de utilidades, una evolución de los costes y los resultados de ambas alternativas comparadas (Drummond et al., 2005). El análisis coste-efectividad establece una relación numérica entre los costes y los resultados de una intervención. La relación se establece como el cociente obtenido al dividir el coste neto y su beneficio o efectividad netos, es decir, un valor relativo (Drummond et al., 2005). El indicador principal del análisis se establece mediante la comparación de dos intervenciones entre sus costes y sus resultados dos a dos a través del ratio coste-efectividad incremental (ICER). La comparación puede realizarse entre intervenciones dirigidas a una única enfermedad o enfermedades diferentes, sin embargo, en ambas situaciones las intervenciones deben determinarse en iguales unidades (Drummond et al., 2005). La práctica habitual establece que

la comparación se establece con relación a la intervención implantada en la práctica clínica más utilizada hasta el momento, siempre y cuando los objetivos terapéuticos sean comunes. La formulación del índice respecto a dos intervenciones (1 y 2) se establece según la Ecuación 1.

La definición del ratio ICER establece el coste adicional que implica el incremento del beneficio en una unidad respecto a la alternativa de comparación o alternativa basal utilizada en la comparación. Por lo tanto los valores de ICER más pequeños establecen que por cada unidad de beneficio neto que producen (efectividad) tiene un menor coste para el sistema. Por el contrario, los valores más altos indican que la intervención da lugar a menor beneficio respecto a la alternativa seleccionada.

*Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental para dos intervenciones.*

$$ICER = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

$C_1$  y  $C_2$  corresponde con los costes de las dos alternativas.

$E_1$  y  $E_2$  corresponde con la efectividad derivada de las dos alternativas respectivamente.

Los costes y las efectividades de las intervenciones son muy relevantes en la evaluación de las intervenciones sanitarias, como se ha establecido con anterioridad. Sin embargo, la toma de decisiones sobre la priorización de intervenciones debe tener presente las preferencias temporales que condicionan la elección de la población, y deben ser incorporadas a la evaluación económica. La valoración desigual realizada por los individuos a lo largo del tiempo establece criterios diferentes de preferencia respecto a las ganancias y los costes. Además, la valoración de estas diferencias establece decisiones en relación al momento en el tiempo en el que se producen la valoración. La relación entre la valoración de los individuos sobre los bienes logrados y el momento en el tiempo en el que pueden ser disfrutados se estableció formalmente en el entorno económico en los años 1930. La existencia de descuentos se ha basado en una visión cortoplacista de la vida, la incertidumbre sobre el futuro, una visión optimista de los recursos futuros basada en una evolución positiva de la economía o la posibilidad de obtener rendimientos positivos en inversiones sin riesgo (Drummond et al., 2005). Así, las aproximaciones que explican la existencia del descuento han sido abordadas el comportamiento psicológico de la economía o la elección diferencial realizada bajo las condiciones que implican la incertidumbre que provoca el futuro (Grüne-Yanoff, 2015). El abordaje del descuento se ha establecido desde el campo económico atendiendo a la preferencia inmediata de los consumidores por los bienes y la teoría de la utilidad de von Neumann y Morgenstern (1944). La estimación de las tasas de descuento ha evolucionado basada en dos corrientes teóricas, la tasa de oportunidad social y la tasa de preferencia temporal social respectivamente. La tasa de oportunidad social establece un desplazamiento de los consumos privados por parte de las inversiones públicas, mientras que la tasa de preferencia temporal social establece una medida de la renuncia de la voluntad colectiva para obtener un beneficio futuro mayor.

Al margen de las metodologías de estimación de las tasas de descuento debe destacarse que las preferencias temporales no están relacionadas con la inflación. En consecuencia, los análisis deberían incluir las tasas de descuento incluso en aquellas situaciones en las que los precios se mantuviesen constantes a lo largo del tiempo y los intereses fuesen nulos. Las evaluaciones económicas que se extienden a lo largo del tiempo donde los costes y beneficios se encuentran repartidos a lo largo del tiempo requieren ajustes que permitan recoger el efecto de la preferencia de elección temporal de los consumidores. Sin embargo, a lo largo de la literatura existe discrepancia sobre las metodologías para la incorporación del descuento en los costes y los beneficios. La elección de los beneficios futuros y su ajuste es un elemento controvertido y sujeto a discusión que no ha conseguido consensuar criterios para su cálculo. Algunas agencias de evaluación de tecnologías como el NICE han establecido recomendaciones homogéneas con tasas de descuento del 3%, en el caso de esta agencia para su aplicación tanto en los costes como en los resultados (NICE, 2012). En el caso de los costes la incorporación del descuento ha sido más homogénea, incorporando la expresión de los costes futuros reajustados al valor equivalente presentado en el momento en el que se realiza el análisis. La corrección de los pagos o ingresos futuros se establece multiplicando el valor futuro por la Ecuación 2.

*Ecuación 2. Expresión de descuento para tiempo discreto.*

$$\frac{1}{(1+r)^t}$$

$t$ : corresponde al número de períodos temporales o ciclos considerados durante el análisis transcurridos desde el momento presente hasta el momento en el que ocurre el ingreso o el pago futuro (habitualmente años).

$r$ : la tasa de descuento.

La expresión de corrección indicada corresponde con el factor de descuento aplicado a los costes y los beneficios utilizados en la evaluación. El procedimiento de corrección difiere respecto a la consideración de los costes como hechos puntuales en el tiempo o una sucesión de hechos que se prolongan a lo largo de un período. Así, mientras los costes puntuales son corregidos a través de un factor del descuento expresado en la Ecuación 2, los costes prolongados a lo largo de un período comprendido entre dos instantes puntuales del tiempo  $t_1$  y  $t_2$  requiere para su cálculo la Ecuación 3.

*Ecuación 3. Expresión de descuento para intervalos de tiempo.*

$$\int_{t_1}^{t_2} e^{-rx} dx = \frac{1}{r} (e^{-rt_1} - e^{-rt_2})$$

$t_1$ : corresponde al tiempo en el que comienzan a generarse los costes.

$t_2$ : corresponde al tiempo en el que finalizan los costes.

$r$ : la tasa de descuento.

La expresión del factor de descuento continuo y discreto pueden asimilarse en la situación en la que el intervalo de tiempo incluye el instante 0, es decir, el intervalo de tiempo considerado para la evaluación de los costes y el efecto del descuento se establece como (0,t). Así, se verifica la expresión recogida en la Ecuación 4.

*Ecuación 4. Equiparación de expresiones de factor de descuento discreto y continuo en el intervalo (0,t).*

$$\frac{1}{(1+r)^t} \sim \frac{1}{r} (1 - e^{-rt})$$

*t*: corresponde al tiempo en el que finaliza la generación de costes.

*r*: la tasa de descuento.

El desarrollo de los modelos permite establecer las evaluaciones coste-efectividad mediante la reproducción comparada de las diferentes intervenciones y recoger los diferentes elementos de análisis económico y de salud requeridos por el análisis.

#### 2.4.3.1. DESARROLLO DE MODELOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA COSTE-EFECTIVIDAD.

El análisis de elección ha sido definido como un acercamiento sistemático a los procedimientos de toma de decisiones en situaciones en los que existe incertidumbre sobre los escenarios en los que se producen. Por lo tanto, la construcción de un modelo constituye un reflejo de una secuencia de hechos que son viables en un proceso natural a lo largo de la evaluación de una intervención sanitaria. Es decir, los modelos representan la historia natural de la enfermedad que siguen los individuos sometidos a una intervención sanitaria. Los procedimientos de modelización se constituyen como una reproducción de un contexto real en el cual las condiciones de incertidumbre son reproducidas mediante relaciones matemáticas. Así, la reproducción matemática trata de establecer las consecuencias de las diferentes alternativas en términos probabilísticos, aportando como consecuencia el conjunto comparado de las intervenciones en términos de costes y beneficios o resultados comparados en salud (Briggs et al., 2006). Los modelos pueden abarcar diversas configuraciones para representar la relación de las variables que describen el procedimiento representado. Un ejemplo de modelo puede establecerse a través de una relación dicotómica donde los eventos se establecerían como la respuesta o no respuesta a un tratamiento.

Cualquier modelo constituye una aproximación a las condiciones reales representadas y por consiguiente los resultados obtenidos son erróneos por definición. En palabras de George Box (1976) *“Todos los modelos son incorrectos”*, principalmente por la necesidad de realizar asunciones necesarias para su formulación. Estas asunciones en ocasiones establecen criterios claramente incorrectos, como por ejemplo la condición de normalidad de una variable, necesaria para poder representar los procedimientos reales aun sabiendo que *“ningún dato está normalmente distribuido”* (Nester, 1996). Sin embargo, el ajuste de los modelos trata de



minimizar los errores cometidos y permite tener la capacidad de disponer de información sobre el mundo real sobre el que se pretende operar. Así, la modelización de las posibles decisiones y sus consecuencias se establece como una visualización de la variabilidad y la incertidumbre asociada al conjunto de las decisiones disponibles.

Las evaluaciones económicas pueden desarrollarse a lo largo de diferentes momentos durante el desarrollo de una tecnología sanitaria y el objetivo para su desarrollo es diferente, entendiendo la evaluación como un proceso continuo en el tiempo (Bloom & Fendrick, 1996)<sup>10</sup>. Por lo tanto, la evaluación económica no es un trámite a superar en un momento específico del desarrollo de una tecnología (Sculpher et al., 1997). Pero las diferentes fases de desarrollo plantean problemas relacionados con los costes asociados a la intervención sanitaria directa y los resultados en salud que pueden variar a lo largo del desarrollo hasta la implantación final. Las variaciones implican que los resultados que conducen a la toma de decisiones pueden variar significativamente. Frente al escenario de incertidumbre el procedimiento continuo de las diferentes evaluaciones se establece que la modelización de la evaluación puede contribuir a obtener mejores perspectiva sobre el resultado del análisis coste-efectividad. Además, la modelización facilita el ajuste del análisis porque permite afrontar los problemas que plantea cada fase de desarrollo de la tecnología o intervención sanitaria.

Sculpher (1997) definió las fases de desarrollo de una tecnología o intervención sanitaria en relación a su necesidad de evaluación económica en cuatro estadios. Los estadios correspondían con una etapa temprana en la que la tecnología comienza a desarrollarse, una fase posterior de desarrollo donde se incrementa el conocimiento sobre la tecnología, una tercera etapa en la que se llevan a cabo los ensayos clínicos y finalmente un estadio en el que la tecnología está implantada en el mercado y la práctica clínica (Sculpher et al., 1997).

Las etapas iniciales de desarrollo de la tecnología o el diseño de una intervención sanitaria permiten establecer sus características básicas. Por lo tanto, el objetivo de las evaluaciones económicas desarrolladas a partir de esas características iniciales, los datos de costes y los beneficios aportados en esta fase se establece como una visión inicial. La evaluación trata principalmente de establecer las posibilidades competitivas que presenta la nueva intervención ante las intervenciones establecidas a las que pretende desplazar del mercado, en términos de contraposición de costes y beneficios. Los datos en estas fases de desarrollo son escasos y presentan una alta incertidumbre, como se ha indicado. Por lo tanto, el desarrollo de modelos para establecer la evaluación económica permite incorporar tanto en los costes como en los resultados el efecto de la incertidumbre a través de procedimientos matemáticos. La modelización recoge la variabilidad de los diferentes parámetros debida a la carencia de datos derivados del punto de desarrollo de la tecnología. Una visión sobre la amplitud de resultados económicos derivados de la incertidumbre existente en el punto de desarrollo de la tecnología permite establecer las posibilidades competitivas de la tecnología en el mercado en el que se encuentra. Para poder establecer el espectro de resultados los modelos permiten desarrollar ajustes de sensibilidad y análisis de confianza, estableciendo los márgenes de los resultados de

costes y beneficios. En consecuencia, la amplitud de los resultados del análisis coste-efectividad ofrece una visión de posibilidades competitivas de la nueva tecnología o intervención.

Los análisis coste-efectividad en las fases iniciales se desarrollan en escasas ocasiones, a pesar de la utilidad que presentan el desarrollo de estas tecnologías para el control de la evolución del desarrollo de nuevas tecnologías (Sculpher et al., 1997). El mercado sanitario demanda estudios económicos en referencia a fases más avanzadas de desarrollo de la tecnología, donde el uso de los análisis se dirige a marcar las posiciones competitivas del producto, atendiendo a criterios de precio y no a la viabilidad de la tecnología. Las evaluaciones económicas en fases tempranas del desarrollo de las TGs tampoco suele llevarse a cabo, al igual que ocurre en otro tipo de tecnologías sanitarias (Guzauskas et al., 2012). Probablemente debido al tipo de desarrollo que están teniendo, ligado a un ámbito más relacionado con la transferencia de conocimiento desde la investigación básica a la constitución en producto.

Las evaluaciones económicas realizadas en las fases iniciales con resultado positivo (coste-efectivas) conducirían a una segunda etapa que requiere un nuevo desarrollo de evaluaciones económicas. En esta etapa se produciría un ajuste de los datos logrados en un primer momento. La evaluación económica de estas fases se desarrolla sobre datos reales, obtenidos a través de la implantación de la tecnología en entornos controlados mediante series experimentales cortas. La disposición de datos de campo en estos casos es limitada, aunque la información corresponde con datos reales y reproducen la historia natural de la intervención de modo fehaciente. Sin embargo, el bajo número de datos disponibles dan lugar a que los parámetros sigan estando sometidos a un alto grado de incertidumbre. Por lo tanto, la evaluación económica mediante modelos permite un mayor control de los resultados y su variabilidad. Además, el uso de modelos puede constituir una fuente añadida de información porque permite la identificación de variables cuya variabilidad presenta efectos relevantes sobre el resultado económico. al margen de la relevancia propia de los resultados económicos en sí mismos, este último aspecto es un elemento relevante para la mejora del procedimiento de diseño de posteriores análisis (Torgerson, Donaldson, & Reid, 1996; Townsend & Buxton, 1997).

El lanzamiento al mercado de nuevas tecnologías constituye una fase crucial durante el procedimiento de acceso al mercado y requieren un alto control (Calantone & Di Benedetto, 1988; Calantone & Griffith, 2007; Di Benedetto, 1999). El mercado sanitario se comporta de modo similar tanto con las nuevas tecnologías como con las nuevas intervenciones sanitarias. Por lo que el desarrollo de las evaluaciones económicas y la modelización de las mismas se han desarrollado especialmente a lo largo de esta fase, constatado a través del gran volumen de publicaciones recogidas por la literatura respecto a esta etapa con relación a diversas tecnologías e intervenciones sanitarias. Las evaluaciones económicas que se desarrollan en esta fase obtienen los datos de costes y resultados en salud mediante ensayos clínicos, implantaciones controladas y reducidas de las tecnologías. Los estudios aleatorizados no dejan de constituir resultados puntuales logrados bajo circunstancias concretas, a pesar de que los

ensayos clínicos se consideran la mejor metodología para la obtención de datos. Por el contrario, los análisis coste-efectividad requieren conjuntos de datos contrastados que permitan ofrecer análisis generalizados sobre la intervención sanitaria. En consecuencia, los análisis realizados a partir de la conjunción de diferentes ensayos clínicos se establecen como una fuente de datos relevante (Briggs et al., 1996). De este modo, el desarrollo de evaluaciones a través de modelos constituye un procedimiento relevante porque los datos económicos derivados de los ensayos clínicos plantean la posibilidad de superar la limitación derivada de la unificación de fuentes de datos. Además, el desarrollo de los ensayos clínicos puede dar lugar seguimientos parciales o totales, es decir, las consecuencias de la intervención sean observadas durante un tiempo concreto de tiempo o hasta el final de la vida de los pacientes. Los datos necesarios para la evaluación de la tecnología quedan limitados en aquellas situaciones en las que el seguimiento es parcial, por lo que la evaluación queda condicionada por el tiempo (Shepherd et al., 1995). La evaluación económica a través de modelos permite la proyección en el tiempo de los datos obtenidos en los ensayos clínicos y controlar las consecuencias de la limitación de los datos o la variabilidad introducida por la aplicación de la tecnología en escenarios diferentes. Sin embargo, el desarrollo de modelos no implica que todas las evaluaciones deban presentar proyecciones largas en el tiempo, en muchas ocasiones los modelos se desarrollan en horizontes temporales cortos, similares a los períodos en los que se han desarrollado los ensayos clínicos.

La última fase corresponde con la evaluación de las intervenciones que se encuentran implantadas en la práctica clínica habitual. La etapa de implantación presenta similitudes con los ensayos clínicos en relación con la disponibilidad de datos reales. No obstante, se establecen dos diferencias significativas respecto al origen de los datos, las condiciones en las que se producen los datos y el volumen de información. Las condiciones en las que se obtienen los datos logrados a partir de los ensayos clínicos pueden considerarse “artificiales”. Los pacientes participantes en los ensayos clínicos no corresponden con muestras aleatorias de la población susceptible de ser sometida a la intervención evaluada sino que son muestras seleccionadas bajo los criterios de acceso establecidos en el ensayo. Al mismo tiempo los ensayos clínicos presentan infra-representación de los costes y los resultados, y conducen a una distorsión en los resultados del análisis económico de la intervención. El uso de modelos para la evaluación de intervenciones implantadas produce un efecto inverso al producido en los ensayos clínicos, dando lugar a una síntesis de la información (Bryan & Brown, 1998).

Las diferentes etapas establecen que los objetivos perseguidos por la evaluación son diferentes y el peso de los resultados también varía. Además, los objetivos de la evaluación económica condicionan la modelización. Por lo tanto, es muy relevante establecer la tipología de modelo para responder a las necesidades de la etapa.

La determinación del modelo debe estar guiada por aspectos como el impacto en salud a largo plazo de la intervención, la amplitud de los costes y las consecuencias sociales, el impacto sobre las desigualdades, los múltiples componentes que constituyen la intervención y las

interacciones con sectores no relacionados con el sistema de salud (Briggs, Wolstenholme, Blakely, & Scarborough, 2016).

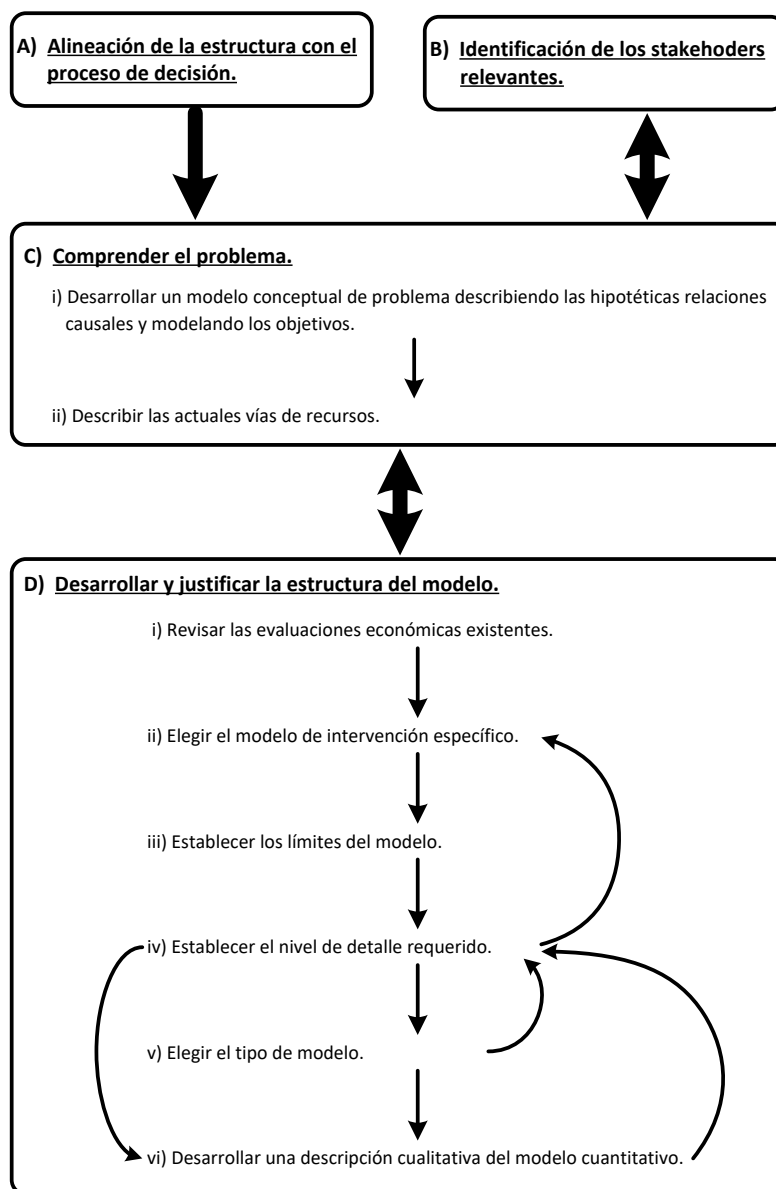


Figura 5. Proceso para la modelización de las evaluaciones económicas, adaptación de figura 2 "Overview of conceptual modeling framework for public health economic modeling" de Squires et al. (2016).

El desarrollo de los modelos debe establecerse a lo largo de una secuencia estructurada de decisiones y no como la aplicación mecánica de uno u otro procedimiento matemático más o menos sofisticado. Los estudios coste-efectividad han constatado una carencia de métodos o criterios rigurosos para diseñar modelos capaces de recoger rigurosamente la incertidumbre paramétrica de las intervenciones. En respuesta a la necesidad de establecer procedimientos adecuados para la modelización de las intervenciones Squires et al. (2016) ofreció una

estructura interactiva para el diseño de los modelos (Squires, Chilcott, Akehurst, Burr, & Kelly, 2016). La secuencia del modelo queda recogida en la Figura 5.

#### 2.4.3.2. TAXONOMÍA Y ELECCIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE MODELIZACIÓN.

A lo largo de la literatura diferentes autores han establecido criterios para la selección de procedimientos de modelización dirigidos a la reproducción de la historia natural y la evaluación económica, condicionados a los objetivos del análisis. Las taxonomías desarrolladas discriminan con relación a diferentes grados de estratificación, desde detalladas clasificaciones respecto a las técnicas de modelización a la posibilidad de discriminación fina entre unas pocas técnicas matemáticas. Entre las diferentes aportaciones realizadas a la literatura pudieron establecerse siete de ellas como representativas de los mecanismos taxonómicos necesarios para la selección del procedimiento de modelización más adecuado. El primero de los procedimientos de selección de modelos correspondió a la propuesta señalada por Barton, Bryan y Robinson (2004). Los autores establecieron a través de un diagrama constituido por cuatro preguntas con respuesta dicotómica la selección del modelo más adecuado para la evaluación de una intervención sanitaria.

Sin embargo, la propuesta estableció como prioridad para la elección el principio de simplicidad de los modelos. Es decir, la técnica de modelización prioritaria será aquella que logre alcanzar los resultados con el menor esfuerzo y requiera la menor cantidad de recursos para su desarrollo. Los métodos de modelización considerados fueron los *árboles de decisión* (AD), *modelos de Markov* (MM), *Muestreo individual* (IS), *Simulación por eventos discretos* (SED) y *System dynamics o dinámica de sistemas* (SD). La elección entre los modelos se estableció en función de diferentes consideraciones como la interacción de los individuos y número, la representación de la historia natural de la enfermedad y el número de estados de la historia natural. Así, la estimación de la relevancia que presenta la interacción de los individuos en la intervención y el número de individuos considerados para desarrollar la evaluación establece la elección entre un modelo desarrollado por SED o SD. Del mismo modo, la representatividad de las diferentes alternativas de salud que pueden seguir los pacientes a través de probabilidades determina la elección de la modelización mediante AD. Finalmente, la posibilidad de desarrollo de MM con un número de estados limitado establece la elección entre modelos basados en IS o MM. El procedimiento de decisión descrito se establece de modo gráfico en la Figura 6.

Al margen del procedimiento establecido para la selección del modelo de evaluación los autores también establecieron dos criterios que condicionan el uso de una u otra técnica, la capacidad de computación matemática de la información y la simplicidad del modelo. Las dos condiciones hacen referencia a la dimensión del problema en términos de etapas o situaciones recogidas en la historia natural de los pacientes, simulada a través del modelo. La construcción del modelo no puede conducir a la pérdida de la representación de la complejidad del procedimiento simulado primando la selección de los procedimientos de modelización más

simples. En palabras de Barton et al. (2004) “la modelización de áreas más complejas requiere modelos que respeten la complejidad”. La simplificación de los sistemas complejos no está justificada cuando no se tiene absoluto control de los parámetros porque el resultado de las evaluaciones es totalmente imprevisible.

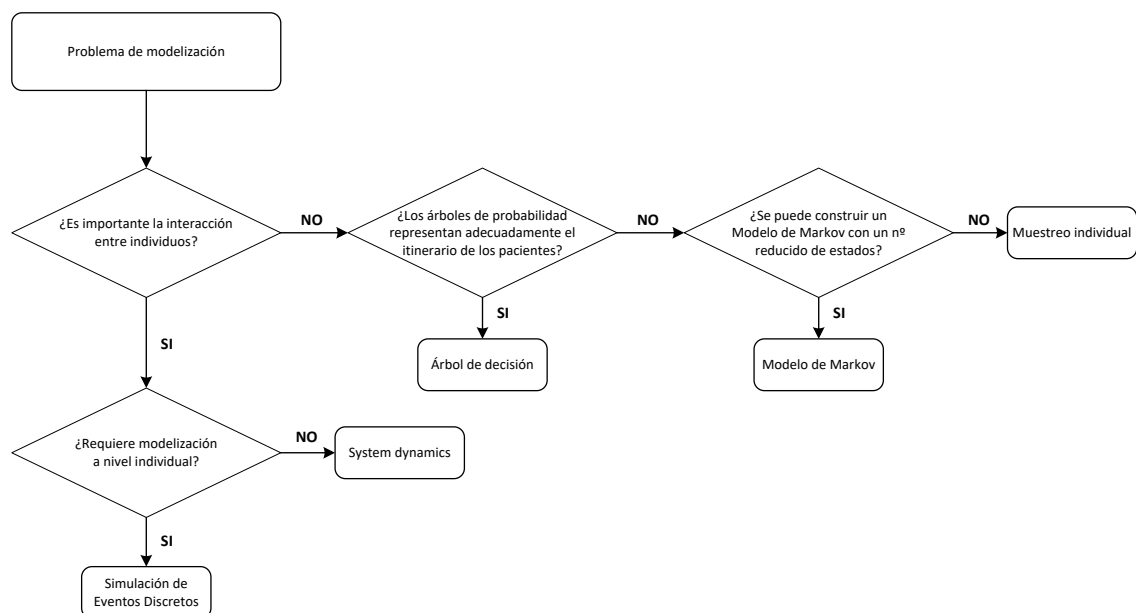


Figura 6. Selección de técnica de modelización de Barton, adaptación de figura 8 "Selecting an appropriate model type" de Barton et al. (2004).

La segunda aproximación taxonómica correspondió con el planteamiento desarrollado por Brennan, Chick y Davies (2006). Los autores plantean una clasificación de las técnicas de modelización en función de la relación de la interacción de los individuos y el tiempo con las características matemáticas de las variables de la intervención. Al mismo tiempo los autores establecieron un procedimiento guiado con el que facilitar el proceso de determinación de la posición del proyecto de investigación dentro la clasificación taxonómica. La guía permite plantear preguntas para fomentar la reflexión sobre la investigación y establecer los resultados buscados, así como orientar aquellos modelos que pudieran facilitar su logro.

La clasificación diferencia los procedimientos de modelización en función de la interacción que se produce entre los individuos al igual que la presentada en la propuesta taxonómica de Barton et al. (2004). Las intervenciones en las que no existe interacción entre los individuos son modeladas mediante técnicas de AD o MM frente al resto de técnicas utilizadas para procedimientos en los que la interacción entre los pacientes o entidades es relevante. Sin embargo, la sub-clasificación de las diferentes familias de técnicas presentada por los autores plantea una selección más fina de los modelos. La capacidad de los modelos para representar y controlar el variable tiempo (como variable discreta o continua) condiciona la elección de una metodología concreta. Además, las características de los datos disponibles también condicionan la elección de técnicas concretas de modelización. Es decir, la disposición de datos

individuales recomienda la aplicación de determinados modelos que difieren de los modelos requeridos para la representación de datos agregados (cohortes de individuos). Al mismo tiempo, las variables pueden estar representadas con características diferentes (variables discretas, continuas, deterministas, aleatorias...) tanto en el caso de datos individuales como en las cohortes. La conjunción de todas las condiciones que establecen la recomendación de las diferentes metodologías de modelización está representada en la Tabla 12 (filas 1 – 4), adaptada de la presentada por los autores (Brennan, Chick, & Davies, 2006).

Tabla 12. Adaptación de tabla 1 "Revised version of Brennan's taxonomy of model structures" de Briggs et al. (2016).

		A	B	C	D	
		Cohorte/Nivel agregado/Cuentas		Nivel individual		
		Valor esperado, continuo, determinista	Markoviano, discreto, aleatorio	Markoviano, discreto, individuos	No Markoviano, discreto, individuos	
1	<b>Interacción no permitida</b>	<b>Sin tiempo</b>	Arboles de decisión o evaluaciones comparativas de riesgo	SDT o evaluaciones comparativas de riesgo	ISM: SPLDT	
2		<b>Con tiempo</b>	Modelos de Markov (ED)	SMM	ISM: SPLMM	
3	<b>Interacción permitida</b>	<b>Tiempo discreto</b>	System dynamics (FDE)	DTMC	DT, IEH	DT, DES
4		<b>Tiempo continuo</b>	System dynamics (ODE)	CTMC	CT, IEH	CT, DES
5	<b>Interacción entre entidades heterogéneas/Importantes aspectos espaciales</b>		X	X	X	ABS

ED: Evaluated deterministically – Evaluación determinista.

FDE: Finite difference equations – Ecuaciones diferenciales finitas.

ODE: Ordinary differential equations – Ecuaciones diferenciales ordinarias.

SDT: Simulated decision tree – Árbol de decisión simulado.

SMM: Simulated Markov model – Modelo de Markov simulado.

DTMC: Discrete time Markov chain model – Cadenas de Markov de tiempo discreto.

CTMC: Continuous time Markov chain model – Cadenas de Markov de tiempo continuo.

ISM: Individual sampling model – Modelo de muestreo individual.

SPLDT: Simulated patient-level decision tree – Árbol de decisión simulado a nivel de paciente.

SPLMM: Simulated patient-level Markov model – Modelo de Markov simulado a nivel de paciente.

DT: Discrete time – Tiempo discreto.

CT: Continuous time – Tiempo continuo.

IEH: Individual event history model – Modelo de historia de eventos individual.

DES: Discrete event simulation – Simulación de eventos discretos.

ABS: Agent-based simulation – Simulación basada en agentes.

El procedimiento de elección planteado también estableció que no existía un único modelo posible para representación de la historia natural de una intervención, de modo que varias tipologías podían ser potencialmente adecuadas para una evaluación concreta. En esa situación al igual que la clasificación taxonómica anterior los autores establecen que sus propuestas para la selección de los modelos no son mecanismos estancos en los procesos de selección. Los elementos prácticos que rodean a la investigación como el tiempo para realizar

el trabajo o la capacidad para la implementación de una técnica de modelización pueden ser relevantes para la aplicación de un método (Brennan et al., 2006).

La taxonomía presentada por Brennan et al. (2006), junto con las modificaciones realizadas por Squires (Squires, 2014) con la inclusión en la clasificación de *Agent based models – Modelos basados en agente*, sirvieron de base para la taxonomía ofrecida por Briggs et al. (2016). Los autores incluyeron la evaluación de riesgos comparados para la evaluación simultánea de riesgos competitivos como criterio de elección sin que condujese a grandes incrementos en la complejidad del modelo. La evaluación simultánea de riesgos había sido utilizada con anterioridad en el análisis de enfermedades no contagiosas (Asaria, Chisholm, Mathers, Ezzati, & Beaglehole, 2007). Estas evaluaciones normalmente constituyen modelos de agregación, establecidos a través de fracciones poblacionales para poder parametrizar los factores de riesgo y los resultados de la intervención. La modificación de Briggs et al. (2016) también estableció la utilidad de las técnicas de microsimulación y las tablas de vida multiestado entre las técnicas de modelización utilizadas para determinar la estructura de algunos modelos de evaluación.

La aproximación taxonómica presentada por Cooper et al. (2007) ofrece un procedimiento de discriminación entre la elección de los AD, SED y MM a través de un procedimiento detallado (Cooper, Brailsford, & Davies, 2007). La elección de los modelos AD se establecen en las evaluaciones de historias naturales que pueden construirse mediante un árbol de decisiones y no representan modelos poblacionales. Además, los individuos pueden someterse a la intervención de modo cíclico siempre que los errores de cálculo debidos a la representación mediante AD sean aceptables. La representación de los MM son asignados a la modelización de intervenciones que se ajustan a dichos modelos siempre que su construcción sea rápida y las dimensiones del modelo sean aceptables. La recomendación de modelización mediante SED se establece para el resto de intervenciones. La propuesta de Cooper et al. (2007) establece como punto relevante del procedimiento de selección tres características, la dependencia de colas, la interacción de las entidades o la variabilidad del sistema. El esquema donde se recogen los diferentes criterios de selección se presenta en la Figura 7

El modelo taxonómico señala la relevancia de características ajenas a la propia intervención como claves para optar por un procedimiento de modelización. Una vez más, las características, experiencia e incluso preferencias del evaluador son elementos de gran relevancia para la elección de una técnica u otra. Al mismo tiempo, aspectos prácticos como la disponibilidad de datos o la financiación de los proyectos condicionan significativamente el uso de uno u otro modelo. Pero, de modo similar a las aportaciones de otros autores, la complejidad de la estructura de la historia natural de la intervención sanitaria también condicionan la posibilidad de uso de una técnica de modelización (Cooper et al., 2007).



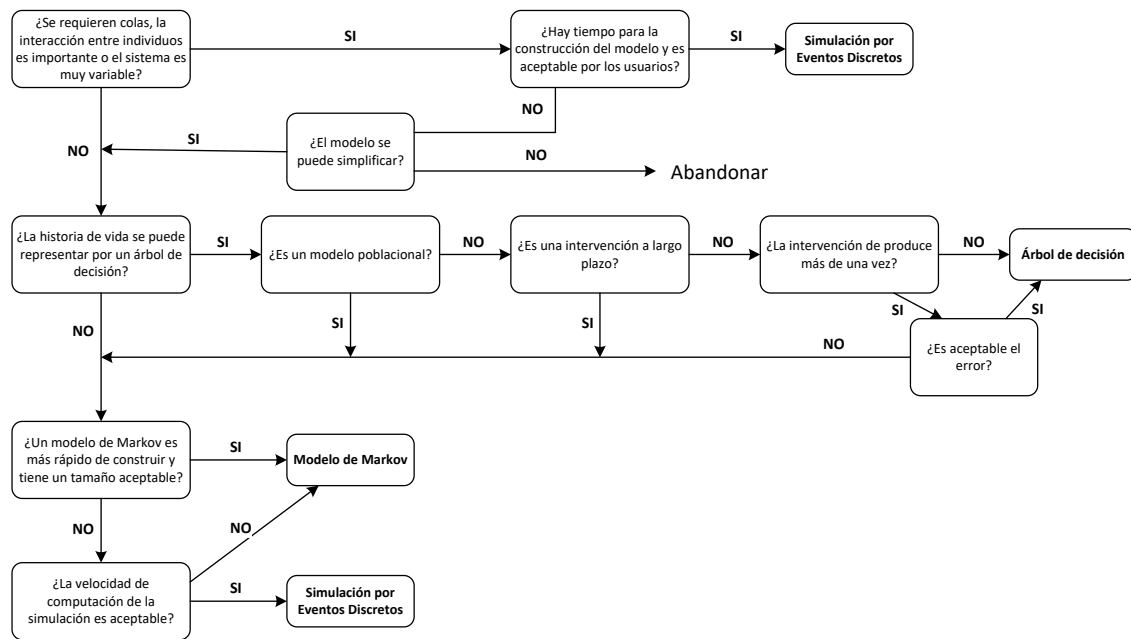
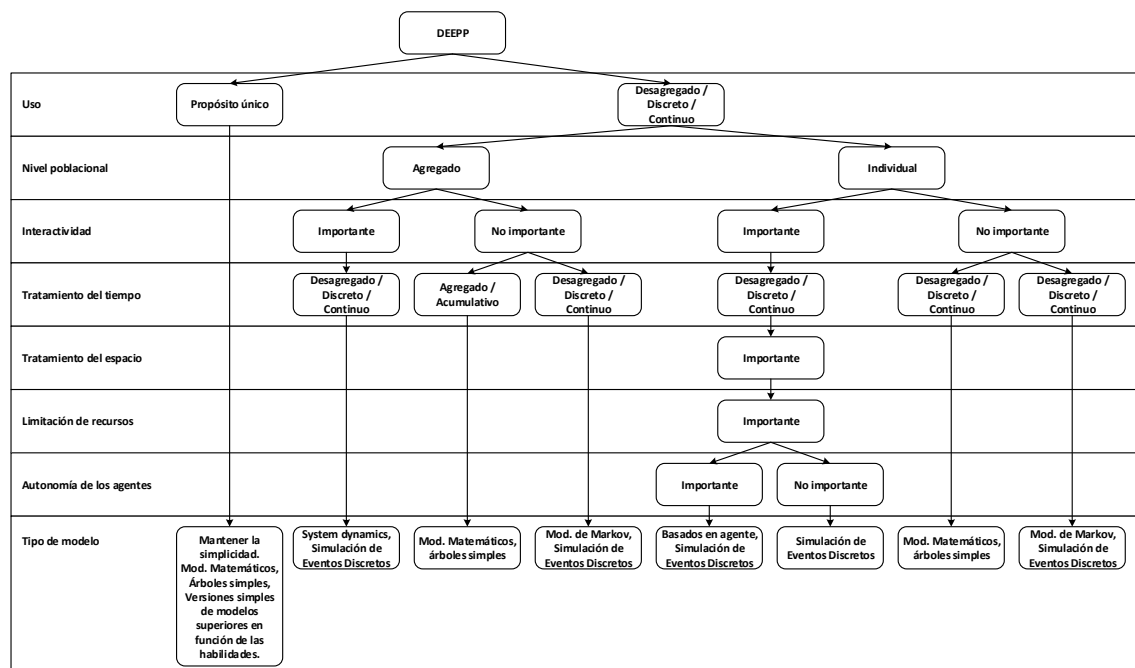


Figura 7. Selección de técnica de modelización de Cooper, adaptación de figura 5 "Schematic of choice of model type for evaluating health care interventions" de Cooper et al. (2004).

La propuesta establecida por Stahl (2008) establece como máxima para la elección de cualquier modelo la practicidad y la simplicidad. El autor hizo uso del principio *KISS* atribuido al control de misión del Apolo, "Keep It Simple Stupid", para representar la necesidad de procedimientos sencillos de elección. Sin embargo, el principio *KISS* planteo no tenía por qué ser imperativo en aquellos análisis realizados una única ocasión (Plante, Kassirer, Zarin, & Pauker, 1986). Estas evaluaciones son definidas como programáticas, proyectos a largo plazo donde factores como el tiempo y la complejidad se establecen como criterios de selección con pequeño peso en la decisión como las tesis doctorales o los proyectos de investigación independientes (Stahl, 2008). La taxonomía planteada establece la elección de los modelos en función a 8 criterios, el tipo de proyecto, el nivel poblacional, la retroalimentación del modelo, el tratamiento de tiempo y espacio, la limitación de recursos, la autonomía de las entidades y el grado de conocimiento. El esquema de elección de los procedimientos de modelización se describe en Figura 8.

La diferenciación entre los diferentes modelos se establece a nivel poblacional en base a la necesidad presentada por el proyecto para representar la intervención con relación al comportamiento de cada uno de los individuos de modo agregado. La representación individual establece la elección de técnicas como SED o *Agent based models – Modelos basados en agente* (AB). La retroalimentación del modelo es otro aspecto relevante para la elección de una técnica matemática.

Las diferentes etapas consideradas por los modelos pueden establecer estados diferentes para cada individuo representado. La modelización de intervenciones relacionadas con el *screening*, por ejemplo, pueden dar lugar a que un paciente pueda estar sano, en seguimiento o enfermo. Estos procedimientos condicionan el uso de unas técnicas de modelización como son SED o AB.



DEEPP: Descriptivo, Evaluativo, Exploratorio, Predictivo, Persuasivo.

Figura 8. Selección de técnica de modelización de Stahl, adaptación de figura 1 "A decision algorithm for choosing a simulation method" de Stahl. (2008).

Del mismo modo, la utilización del tiempo como una unidad total o como una variable discreta o continua condiciona la utilización de técnicas que permitan la modelización de esta dimensión. El condicionamiento del espacio puede establecer del mismo modo la necesidad del uso de técnicas que permitan la diferenciación espacial de las entidades, tratándolas de modo individual (SED o AB). La interacción de los individuos a lo largo de la intervención también constituye, al igual que para otros autores (Barton et al., 2004; Brennan et al., 2006; Cooper et al., 2007), un elemento relevante para la elección de modelo. Además, la existencia de estados absorbentes, es decir, situaciones como la muerte que no pueden progresar a estados diferentes, puede condicionar la elección de técnicas de modelización como los MM. Finalmente, Stahl (2008) establece el conocimiento de las técnicas y la propia intervención como un criterio de elección del modelo matemático a implementar. Las diferentes técnicas plantean requisitos respecto a los datos y los procedimientos de la intervención diferentes que pueden llegar a condicionar una u otra elección (Stahl, 2008).

La propuesta ofrecida por Marshall et al. (2015) se construyó para ofrecer criterios para la selección de los modelos de simulación dinámicos más adecuados. La propuesta partió del supuesto en el cual una evaluación se ve beneficiada por un procedimiento de simulación dinámica, entendiendo como metodologías dinámicas la SD, SED y AB. La definición sobre el beneficio de las simulaciones dinámicas se estableció en un trabajo previo de los autores determinando la contribución de éstos modelos en cinco aspectos diferenciales: la capacidad de estimación de las consecuencias de la intervención sanitaria, la posibilidad de incorporación del comportamiento de las decisiones, la flexibilidad para la consideración de comorbilidades y

uso de los cuidados sanitarios, el efectos espacial de las intervenciones y la posibilidad de abordar intervenciones tan complejas como las sanitarias (Marshall, Burgos-Liz, IJzerman, Osgood, et al., 2015).

Los procedimientos para estimar la conveniencia de los modelos dinámicos incluyeron una herramienta o listado de comprobación que implicaba el análisis de 8 dimensiones: la dimensión del sistema modelado, la interacción y comportamiento de los pacientes, los niveles operativos que el procedimiento de modelización debe considerar, la comprensibilidad de todos los aspectos relacionados con la intervención, los procedimientos cíclicos que puede comportar la intervención, las características de los diferentes *stakeholders* que pueden estar implicados, el tratamiento de la variable tiempo y la emergencia no lineal de interacciones entre agentes a lo largo del tiempo y el espacio físico. El desarrollo de un modelo dinámico sería adecuado solo en el caso en que la evaluación se viese beneficiada en alguno de estos aspectos.

La taxonomía de los sistemas dinámicos se estableció entendiendo que las diferencias fundamentales entre las metodologías de modelización radicaban en la capacidad de cada uno de ellos en responder a tipologías de preguntas específicas. En consecuencia, la pregunta fundamental a considerar se estableció en conocer el objetivo principal de la investigación, cuáles son las preguntas a las que se pretende dar respuesta y cuál es la jerarquía respecto a la importancia de las preguntas a responder.

La capacidad de respuesta a diferentes preguntas difiere respecto a las metodologías de modelización, condicionando su selección, como se ha remarcado con anterioridad. Al mismo tiempo, el desarrollo de los diferentes modelos dinámicos es dependiente de aspectos como la interacción entre agentes, la disponibilidad de conocimiento, datos, la flexibilidad para establecer el alcance de la modelización, la heterogeneidad de la población entre otras muchas características. Entre los elementos que condicionan la elección Incluso deben ser considerados aspectos prácticos como las características propias del investigador y el conocimiento de la intervención (Marshall, Burgos-Liz, IJzerman, Crown, et al., 2015). La propuesta de los autores para la selección del modelo dinámico queda establecida en la Figura 9. El proceso de elección descrito permite establecer la metodología de modelización más adecuada con arreglo a los objetivos de la investigación o los objetos modelados, siendo la técnica matemática el elemento menos relevante.

La propuesta planteada por Jun et al. (2011) constituye una taxonomía establecida a partir de la revisión sistemática de la literatura sobre los procedimientos de modelización utilizados en las evaluaciones de las tecnologías sanitarias. Si bien no constituye la aportación más reciente a la literatura, si ofrece la valoración de un mayor número de técnicas matemáticas. La revisión recogió una selección de 28 técnicas de modelización agrupadas en 4 categorías diferentes recogidas en Tabla 13. El procedimiento se construyó como una herramienta que permite la selección y la comparación de las metodologías más apropiadas para simular problemas específicos (Jun et al., 2011).

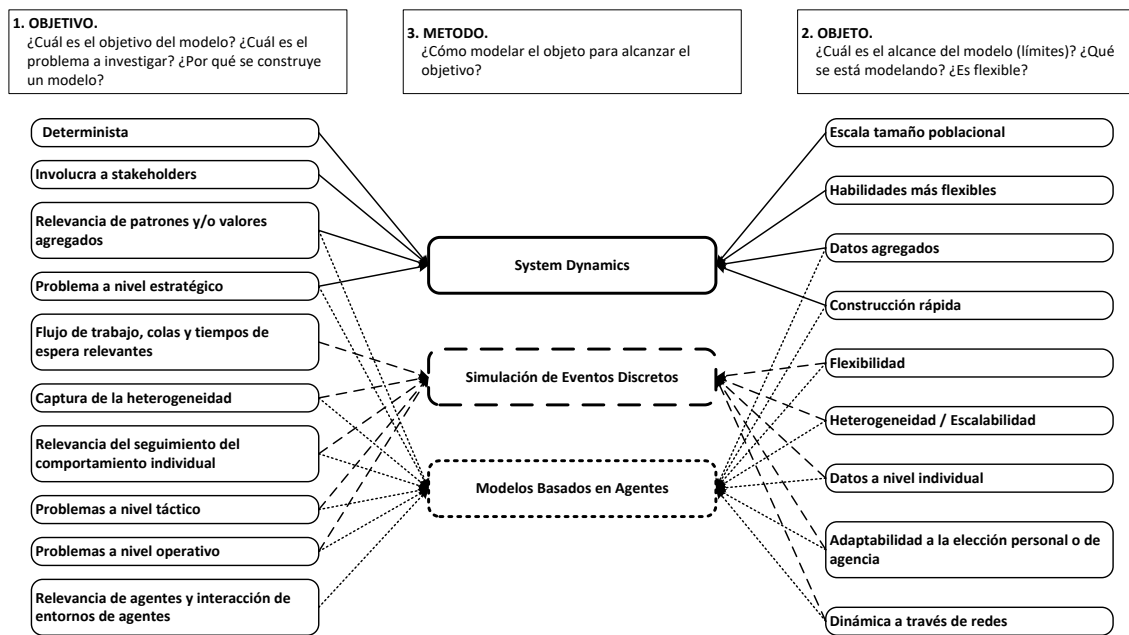


Figura 9. Selección de técnica de modelización de Marshall, adaptación de figura 4 “High-level summary of criteria for selecting a dynamic simulation modeling method” de Marshall et al. (2015).

El mecanismo para determinar la adecuación de las metodologías compara dos matrices y una tabla de recursos. Las matrices utilizadas para la comparación constituyen una clasificación de las metodologías por diferentes criterios relacionados con las características de las intervenciones evaluadas. La primera matriz establece una relación de 8 áreas de aplicación de los procesos de modelización respecto a 8 diferentes estadios o niveles en los cuales puede dividirse el ciclo de vida de un proyecto. El conjunto de 28 técnicas de evaluación identificadas no son aconsejadas para cualquier aplicación y en cualquier fase de desarrollo de su ciclo de vida. En consecuencia, la matriz clasifica las técnicas más adecuadas para cada área de aplicación y respecto a cada fase de desarrollo. La segunda tabla establece una clasificación similar donde se establece una relación entre la tipología de resultados que se pretende obtener de la evaluación y nivel al que se lleva a cabo la evaluación. Un ejemplo del procedimiento a modo ilustrativo se muestra en la Figura 10.

Finalmente, se establece una tabla para la evaluación de los recursos necesarios para llevar a cabo cada uno de los métodos de evaluación, la necesidad de recursos de tiempo, económicos, conocimiento e información. La elección de técnicas se establece como el mínimo común múltiplo entre la situación del proyecto de evaluación en ambas matrices. Una vez seleccionadas las metodologías posibles por cada categoría, haciendo uso de la tabla de valoración de recursos, se selecciona por cada grupo metodológico aquellos con menores necesidades. El procedimiento a pesar de permitir la clasificación práctica y ayudar a la elección de un modelo de evaluación presenta dificultades. La especificidad de los problemas, la información específica de cada uno de los modelos o la generalidad de determinadas técnicas establecen que la herramienta podría plantear dificultades en el campo de la modelización sanitaria (Jun et al., 2011).

Tabla 13. Adaptación de tabla 2 "Twenty eight methods identified for the selection tool" en Jun et al. (2011).

Categoría	Nº	Método
Métodos de estructuración de problemas	1	Teoría del drama y Análisis de confrontación.
	2	Análisis de robustez.
	3	Metodología Soft Systems.
	4	Aproximación a la elección estratégica.
	5	Desarrollo y análisis de opciones estratégicas.
Métodos de modelización conceptual	6	Diagramas de actividad.
	7	Diagramas de comunicación.
	8	Diagramas de flujo de datos.
	9	Diagramas de influencia.
	10	Diagramas de información.
	11	Mapas de problemas.
	12	Diagramas de transición de estados.
	13	Diagramas de actividad Swim Lane.
Métodos de modelización matemática	14	Árboles de decisión.
	15	Modelos de Markov.
	16	Análisis multivariante.
	17	Métodos de optimización.
	18	Redes de Petri.
	19	Teoría de colas.
	20	Análisis de supervivencia.
Métodos de simulación	21	Simulación basada en agente.
	22	Simulación de eventos discretos.
	23	Simulación de juegos.
	24	Simulación híbrida.
	25	Simulación inversa.
	26	Simulación de Monte Carlo.
	27	Simulación en tiempo real.
	28	System dynamics.

Los diferentes marcos o taxonomías que han tratado de establecer clasificaciones o procedimientos para determinar los métodos más adecuados para el desarrollo de las evaluaciones son diversos y responden a criterios variados, como se ha descrito previamente. Los planteamientos metodológicos planteados establecen diferencias respecto a las consideraciones sobre la materia evaluada. Además, la carencia de un cuerpo teórico uniforme compartido relativo a la consideración de la salud conduce a problemas en los procedimientos de selección (Tsoi et al., 2015). La discrepancia también se constata como consecuencia de que ninguna de las proposiciones taxonómicas desarrolladas ha logrado una posición predominante o se ha constituido como un estándar de uso frente al resto. Las diferencias constatan la existencia de una falta de acuerdo sobre la descripción de las características estructurales específicas de cada enfoque de modelización. Esta situación podría sugerir que diferentes marcos de modelización podrían concluir en decisiones diferentes. Todas las

proposiciones mantienen como concepto común que los modelos deben tener la mínima complejidad posible pero siempre deben estar alineados con los objetivos del proyecto (Halpern, Luce, Brown, & Geneste, 1998; M. Roberts et al., 2012; M. Sculpher, Fenwick, & Claxton, 2000).

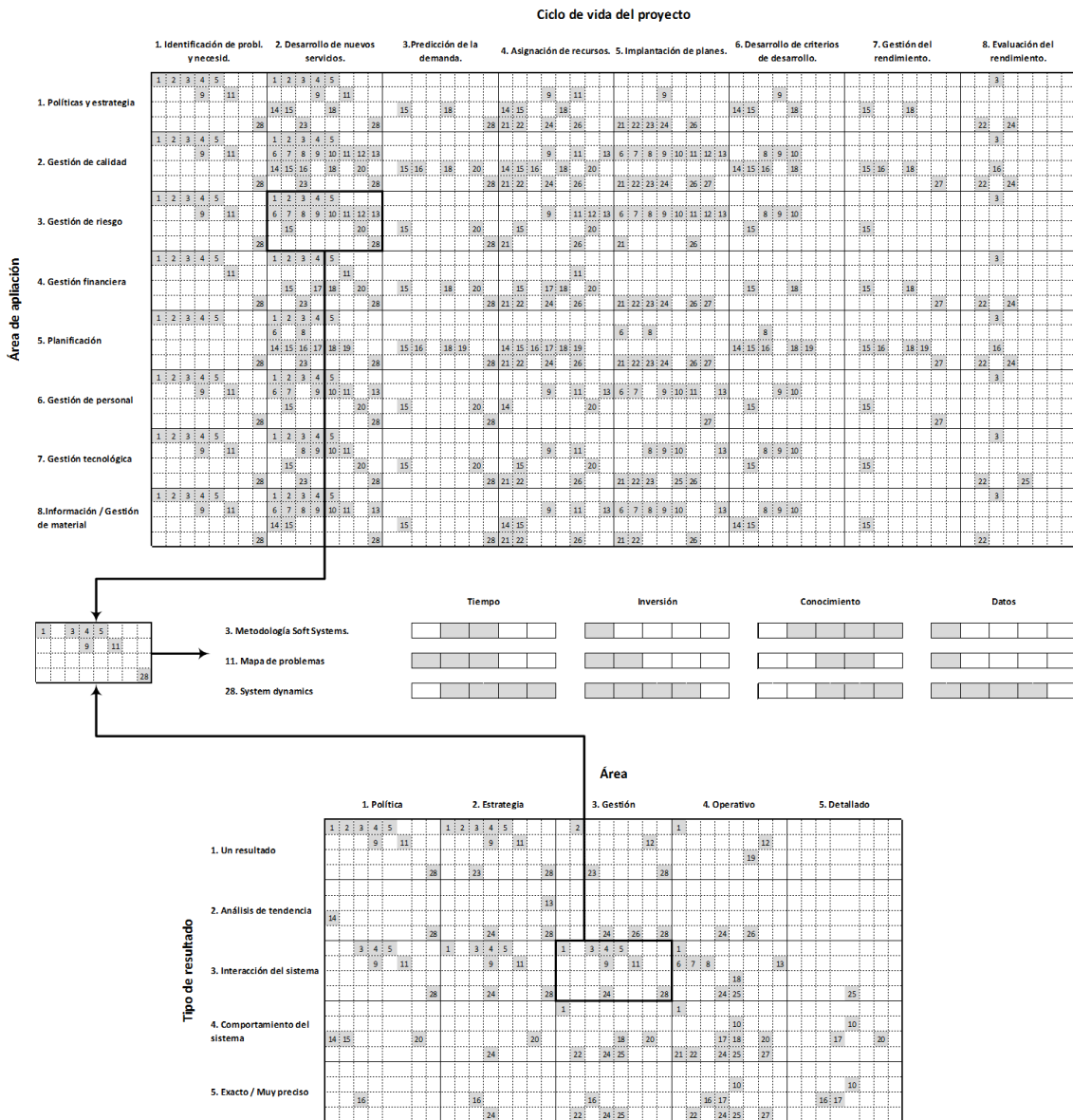


Figura 10. Selección de técnica de modelización de Jun, adaptación de figura 4 "Method selection tool." de Jun et al. (2011).

La simplicidad contribuye a que las evaluaciones puedan ser más fácilmente entendidas y aceptadas por quien es ajeno a su desarrollo. No obstante, el común principio de simplicidad de los modelos no aborda la posible contraposición existente entre simplicidad y la validez interna. La complejidad de los modelos solo se justifica por el incremento de la precisión de los resultados (Barton et al., 2004). Por el contrario, el único control en la reducción de la

complejidad se establece como medio para evitar la pérdida de información sustancial por la omisión de parte del modelado (Karnon & Brown, 1998). Además, la elección de los procedimientos de modelado depende en ocasiones de cuestiones ajenas a valoraciones estructurales de las intervenciones. Las características personales del investigador como la experiencia, preferencias o sus capacidades pueden condicionar la elección de una técnica de modelado. Al igual que otros aspectos prácticos como la posibilidad de acceder a datos, recursos económicos o la complejidad de la intervención a evaluar.

Como consecuencia, la elección de una metodología podría condicionar las asunciones realizadas durante la modelización y por tanto condicionar los resultados logrados (Cooper et al., 2007). De este modo se plantea la duda sobre los límites de la elección para lograr la simplificación del modelo antes de comprometer su integridad. El problema depende tanto de factores diversos relacionados con la naturaleza de la intervención evaluada como con aspectos prácticos. El desarrollo de la investigación sobre las implicaciones de los resultados derivados por parte de decisores y analistas sería un proceso necesario, como se ha establecido (B. Tsoi et al., 2015). A pesar de no lograr el objetivo de establecer los criterios necesarios para determinar las técnicas más adecuadas para modelar las evaluaciones económicas es posible establecer la simulación de eventos discretos como una de las técnicas de modelado más extendidas. Sin embargo, se ha constatado la necesidad de acercamientos alternativos en función de las características de las evaluaciones, a pesar de que los métodos tradicionales de modelización continúan siendo los más utilizados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias (Jun et al., 2011).

#### 2.4.3.3. MÉTODOS DE MODELIZACIÓN HABITUALES. SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS.

Los modelos matemáticos constituyen una herramienta útil que permiten la expresión matemática de elementos clínicos y epidemiológicos básicos sobre las enfermedades (Mar, Antoñanzas, Pradas, & Arrospide, 2010; Stahl, 2008) y la proyección en el tiempo de los resultados obtenidos mediante ensayos clínicos realizados en períodos cortos de tiempo (Rodríguez Barrios, Serrano, Monleón, & Caro, 2008). Sin embargo, la extrapolación de los resultados debe contextualizarse respecto al universo de aplicación de dicha tecnología con el fin de representar la realidad de los datos obtenidos (Caro, 2000).

Los modelos de relación de los costes con los resultados de las tecnologías tradicionalmente han sido construidos mediante árboles de decisión (Akehurst et al., 2000; Brennan et al., 2006; Stahl, 2008). La construcción del árbol de decisión se establece como una representación gráfica en forma de ramas que simbolizan los eventos consecuencia de las decisiones. Por su parte, los nudos de las ramas constituyen representaciones de los puntos en los se producen los eventos siguientes o el final de la secuencia de eventos. Una de las limitaciones de los árboles para poder ser aceptados constituye la limitación en su dimensión (Sonnenberg & Beck, 1993). Cada uno de los eventos representados queda asociado a la probabilidad de que los individuos transcurran por el evento en cuestión. Finalmente, el resultado de árbol se

establece como la suma de los productos parciales entre las probabilidades y el número de individuos asignados de manera retroactiva (Brennan et al., 2006; Stahl, 2008). Sin embargo, los árboles de decisión presentan amplias limitaciones en su aplicación a problemas de carácter sanitario, a pesar del gran éxito cosechado (Sonnenberg & Beck, 1993). En concreto, los árboles de decisiones plantean estructuras rígidas basadas en resultados mutuamente excluyentes, sin tener consideración de la dimensión temporal. Además, el requisito implícito del el cálculo de todas las ramas o vías posibles, en ocasiones incluso múltiples veces, los hace poco eficientes.

Los enfoques alternativos basados en modelos de Markov como solución a las limitaciones planteadas por los árboles de decisión han experimentado un notable desarrollo (Briggs & Sculpher, 1998). Los modelos de Markov plantean la evolución de los fases y transiciones entre fases de la enfermedad como estados mutuamente excluyentes (Beck & Pauker, 1983), siguiendo la definición matemática de una cadena de Markov. Es decir, la condición principal de los modelos es el cumplimiento de la condición Markoviana o la falta de memoria. La condición Markoviana establece que los sucesos que acaecen a un individuo en un estado y tiempo determinados solo depende de ese estado y tiempo, y no están condicionados por la cadena de sucesos pasados por lo que pudiera haber transitado (Ross, 1995). Los modelos de Markov toman en consideración la dimensión temporal de modo discreto (ciclos), siendo aconsejable la duración de ciclos lo más cortos posibles (Mar et al., 2010). No obstante, el hecho de estar basado en estados de salud mantiene una rigidez estructural que dificulta la representación adecuada de la realidad clínica, a pesar del planteamiento explícito de la dimensión temporal y poder realizar los análisis eficientemente. La necesidad impuesta por los modelos de Markov de caracterizar todos los aspectos de la enfermedad como estados de salud impone el requisito de transformar funciones de naturaleza continua en discretas. Sin embargo, permiten la representación de transiciones de estado mediante probabilidades de transición a lo largo de todos los estados considerados repetidas veces. La transición de estados solo plantea la excepción de los estados terminales o absorbentes que retienen a los individuos con probabilidad total (Ross, 1995; Stahl, 2008). El modelo finaliza cuando todos los individuos alcanzan el estado de absorción. La condición Markoviana plantea dificultades para su aplicación en la representación de situaciones reales porque la situación y evolución de un paciente está condicionado por su pasado. Así, la representación de intervenciones complejas mediante cadenas de Markov requeriría ajustes que darían lugar a modelos difíciles de analizar e interpretar (Soto Álvarez, 2009).

La SED constituye una metodología extremadamente flexible para la construcción de modelos que permite la simulación de sistemas a lo largo del tiempo (Karnon et al., 2012), y supera las limitaciones planteadas por los modelos planteados con anterioridad. Los modelos SED se caracterizan por la incorporación tanto de eventos internos como externos al modelo u otros elementos que circulan por el sistema, y las poblaciones representadas en el modelo (Beck & Pauker, 1983; Karnon et al., 2012). Estos modelos entienden por evento a aquel suceso que hace cambiar las variables de estado del sistema. Los eventos pertenecen a un elemento del



sistema y su modificación solo afecta a dicho elemento, dejando invariante al resto del sistema.

La SED comenzó a desarrollarse en los años 1960 en campos como la ingeniería industrial y la investigación operativa para poder representar cuales eran los procesos industriales y el desarrollo de los negocios analizados (Karnon et al., 2012). La Investigación Operativa (IO) aporta metodologías dirigidas a solventar problemas derivados de la gestión de recursos, problemas generalmente caracterizados por ser escasos y plantear restricciones que deben cumplirse. Del mismo modo, se caracterizan por requerir el cumplimiento de varios criterios para poder evaluar la bondad de las posibles evoluciones o diferentes soluciones ofrecidas sobre el problema analizado. La simulación puede definirse como el diseño de un modelo sobre un sistema de interacción real, el desarrollo de experimentos con dicho modelo con el fin de explicar el comportamiento del sistema analizado o la evaluación de las diferentes estrategias de funcionamiento del sistema (Shannon, 1998). Los primeros desarrollos en el campo de la sanidad comienzan en los años 1980 con aplicación en campos diversos. Las áreas de aplicación de los primeros modelos abordaron la comprensión del comportamiento de enfermedades en el área de la salud mental, enfermedades infecciosas, manejo de enfermedades, modelización de procesos oncológicos. Los campos de desarrollo de la SED abordan la representación del comportamiento biológico o fisiológico o el diseño de ensayos. Dentro de la gestión sanitaria se ha sido utilizada en el control de la gestión de los diferentes procesos, rediseño y optimización de procesos en laboratorios, clínicas, quirófanos, servicios de emergencia, los sistemas sanitarios y las vías de atención. La SED también ha sido utilizada en campos como la gestión pública para la asignación geográfica de los recursos, evaluación de políticas y modelos de supervivencia, incluso en procedimientos para la planificación de desastres y bioterrorismo.

Los elementos básicos que constituyen los modelos SED corresponden con los eventos, las entidades, los atributos, las colas y los recursos (Caro, 2005; Karnon et al., 2012; Marshall, Burgos-Liz, Ilzerman, Osgood, et al., 2015; Rodríguez Barrios et al., 2008). Un ejemplo de la representación de cada uno de los elementos puede establecerse en la representación del procedimiento de triaje y evaluación de los pacientes en un servicio de urgencias. Las entidades corresponderían a los pacientes con determinadas características (atributos) que se mueven a través de los procedimientos de admisión. El procedimiento requiere recursos como la enfermera o el facultativo, así como el tiempo. Además, el tiempo que requiere el proceso y la dificultad de acceso a los recursos da lugar a colas en las que las entidades esperan ordenadamente a poder acceder a los recursos (Figura 11).

El procedimiento de simulación se establece como un conjunto de técnicas y métodos matemáticos que permiten reproducir sistemas reales (Law, 2014). Sin embargo, la SED se distingue por permitir un control efectivo sobre de la variable tiempo, evitando el principal problema de los árboles de decisión o los modelos de Markov, donde no existe control del tiempo o queda limitada a ciclos de dimensión fija. El tiempo constituye una variable continua que se detiene en los instantes en los que ocurre un evento para llevar a cabo el cálculo

computacional. Así, pueden establecerse dos modos de manejar el tiempo en los modelos: (a) avance continuo hasta el siguiente evento o (b) avances fijos. En concreto, la situación de uso del tiempo (b) puede entenderse contenida en (a) y en el caso de las simulaciones de modo generalizado se entiende una simulación de eventos discretos donde se producen avances fijos de tiempo hasta un evento (Law, 2014).

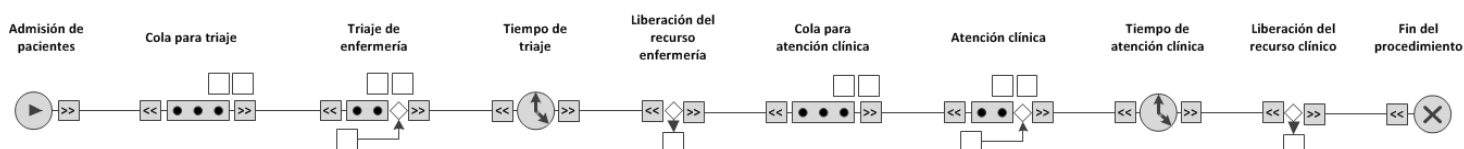


Figura 11. Ejemplo de modelo SED sobre procedimiento de admisión, triaje y atención en un servicio de urgencia.

Los modelos SED son más flexibles que los árboles de decisión o los modelos de Markov, permitiendo la interacción entre las entidades o individuos que recorren la simulación y dando la posibilidad de modelar situaciones como la competencia mutua por la obtención de recursos (Stahl, 2008). Así, los modelos SED permiten capturar tanto las relaciones espaciales como las temporales de sus componentes. La SED permite cambios estocásticos de estados, es decir, permite generar modelos y asignar probabilidades diferenciales de transición en función de cada uno de las situaciones en las que se encuentren, saltando a cualquier evento que ocurra después basado en probabilidades predefinidas (Briggs et al., 2016), a diferencia de la mayoría de los modelos de microsimulación. Así, incorpora la mayor parte del conocimiento del problema dentro de las entidades del sistema, permitiendo examinar el comportamiento emergente del sistema y no el comportamiento con relación a vías predeterminadas. Las estructuras SED pueden representar no solo modelos de cohorte como los modelos de Markov sino que también modelos poblacionales.

En el área sanitaria los modelos SED representados pueden ser de dos tipos: modelos con y sin limitación de recursos. El desarrollo habitual de estos modelos tiene en cuenta la limitación de recursos y establece la premisa de que todos los recursos requeridos estén disponibles en función de su necesidad, a pesar de ser una condición poco común en otros campos de conocimiento. Por el contrario, los modelos con restricciones de recursos incorporan estas limitaciones de capacidad de forma explícita, representando para ello las interacciones indirectas entre individuos que generalmente involucran varias entidades, como los pacientes que compiten por el acceso a los recursos (por ejemplo, para cirugía) y permanecen en colas o listas de espera (Comas et al., 2008). Además, los modelos de simulación permiten estimar resultados comparando diferentes escenarios y estimar errores en la configuración de dichos escenarios (Azcarate, Eraso, & Gáfaró, 2006). Sin embargo, los análisis de evaluación de intervenciones complejas en los que la historia natural de la enfermedad es parte fundamental del sistema a analizar la modelización SED no se ha aplicado de modo habitual. Pero, la SED se ha aplicado en el análisis de tecnologías sanitarias mediante la construcción de modelos sin limitaciones en el uso de los recursos para el desarrollo de análisis coste-efectividad (Barth-

Jones, Adams, & Koopman, 2000; Getsios, Blume, Ishak, & Maclaine, 2010; Tosh, Wailoo, Scott, & Deighton, 2011) y de impacto presupuestario (Mar, Arrospeide, & Comas, 2010).

Los modelos de simulación deben lograr reproducir los modelos conceptuales que recogen el conocimiento sobre la intervención sanitaria analizada. Con ese fin deben estimarse todos aquellos parámetros necesarios que recojan la información requerida por el modelo conceptual a partir de diferentes fuentes de información. Finalmente, el modelo debe transferirse a un modelo computacional, haciendo uso para ello de diverso *software*. Así, los modelos pueden desarrollarse mediante lenguajes de programación general (Java, Visual Basic (.net), Fortran. C++. DES-code libraries), *software* comercial genérico como hojas de cálculo (Excel, con programación en VBA) o *software* específico para el desarrollo de modelos SED, siendo este último el más habitual. Dentro del *software* específico puede distinguirse *software* general como Arena de Rockwell Software, Simio, AnyLogic from XJ Technologies, ProModel, Simulation Studio de SAS y Simul8. Al mismo tiempo, existen versiones especiales para el sector sanitario como MedModel (ProModel) u Hospital Navigator (implementado en Arena). El *software* más utilizado en las aplicaciones para la evaluación sanitaria es Arena (A. Law, 2006).

#### **2.4.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO.**

El Análisis del Impacto Presupuestario (AIP) tiene una presencia testimonial en la literatura científica y en escasas ocasiones se incluye en las guías metodológicas sobre evaluación económica (Gold et al., 1996). El AIP se ha utilizado desde un punto de vista práctico como un documento de apoyo en la negociación de precios entre la industria farmacéutica y la administración sanitaria, y se ha utilizado de forma casi sistemática en los procesos de registro de medicamentos. Además, ha comenzado a ser utilizada en la evaluación de otro tipo de tecnologías e intervenciones sanitarias como herramienta para el proceso de toma de decisiones. Los desarrollos de los análisis dirigidos a la previsión del consumo en función de la población, la estimación de la penetración de fármacos en el mercado o el ámbito de aplicación dirigido a los productos farmacéuticos han constituido limitaciones importantes. Al mismo tiempo la infravaloración de los AIP deriva del formato utilizado para su desarrollo, consistiendo en general en modelos sencillos basados en supuestos provenientes de la literatura, y con frecuencia en opiniones de expertos.

Sin embargo, los AIP permiten medir el impacto de un nuevo tratamiento en el coste anual, el beneficio en la salud anual y sobre otros resultados de interés a lo largo de los años posteriores a su inclusión en los sistemas de salud (Mauskopf et al., 2007). Las intervenciones sanitarias se constituyen como la conjunción de diversas acciones independientes o correlacionadas que conducen a un resultado. Además, las implantaciones corresponden con una modificación dinámica del conjunto de elementos que las constituyen, que no responden a dinámicas de inmediatez. Así, elementos como las dinámicas de acceso al mercado gradual o la aceptación de diferencial de las nuevas tecnologías son relevantes para la implantación de una intervención, y establecen diferentes escenarios de evaluación.

El análisis AIP tiene presente los diferentes escenarios que se pueden producir debido a la modificación de las intervenciones sanitarias, para poder lograr ofrecer una información coherente al decisor sobre las posibilidades a las que se enfrenta. De este modo, el objetivo de los análisis consiste en la proyección a lo largo de los años venideros del coste producido por una intervención sanitaria con relación a su consumo, realizando una comparación entre el coste del nuevo tratamiento y el alternativo implantado en la práctica clínica. El análisis ofrece resultados en base a entradas de información relevante para el decisor más que en datos científicamente precisos que pudieran conducir a resultados exactos (Mauskopf et al., 2007).

Si bien los estudios coste-efectividad permiten cuantificar el beneficio añadido que suponen las nuevas intervenciones respecto al coste, estableciendo una comparación con intervenciones aceptadas, el proceso de toma de decisiones en la vida real plantea dificultades que provocan un menor uso de estas técnicas que la esperada en función a su éxito en el campo científico. Los estudios coste-efectividad presentan dificultades para la traslación de sus resultados al contexto de la gestión sanitaria que se encuentra centrada en el presupuesto, y por tanto requiere de análisis como los AIP. Así, en los últimos años diferentes autores han propuesto guías para la potenciación y desarrollo de los AIP en diferentes países, implantando requisitos más exigentes y contribuyendo a la consolidación de un mayor rango científico (Orlewska & Gulácsi, 2009).

La utilización del AIP como un estudio de la variación sobre el presupuesto que provoca la introducción de una nueva intervención sanitaria permite entender el estudio como la estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario, asociado a la atención de una enfermedad o a un grupo de pacientes concretos a los que afecta la aplicación de una nueva intervención sanitaria (Brosa, Gisbert, Rodríguez, & Soto, 2005). Sin embargo, desde el punto de vista de la toma de decisiones este concepto no es suficiente, el decisor requiere conocer el efecto comparado de la introducción en el sistema sanitario de las alternativas para poder tomar decisiones (Baltussen, Leidl, & Ament, 1999). El AIP constituye una parte añadida al resto de técnicas que configuran la evaluación económica y permiten establecer escenarios de comparación de diferentes tecnologías. Así, el escenario de referencia se constituye como un pronóstico sobre las condiciones establecidas sobre la intervención implantada. Los escenarios alternativos se construyen como una modificación del escenario de referencia introducido por la nueva intervención (Marshall et al., 2008; Nuijten, Mittendorf, & Persson, 2011).

El efecto causado por la introducción de una nueva intervención sanitaria en el presupuesto anual puede ser determinado por los AIP, del mismo modo que la medida del beneficio sobre la salud a lo largo de un año y en otros resultados de interés a lo largo de los años posteriores a su inclusión en un sistema público o privado de salud. Constituye un análisis eminentemente financiero establecido desde el punto de vista del pagador o suministrador de los servicios sanitarios (Mauskopf et al., 2007). La perspectiva analítica se establece como consecuencia de que el pagador constituye el agente que soporta la variación financiera que supone la modificación de los servicios sanitarios. No obstante, las características e intereses que guían

los AIP pueden variar en función de las condiciones específicas a las que esté dirigido el estudio.

De este modo, el objetivo de un sistema sanitario puede establecerse como la reducción de las inversiones en nueva tecnología diagnóstica o la reducción del gasto farmacéutico. Por el contrario, otros sistemas sanitarios pueden estar dirigidos a una reducción del control del gasto sanitario en su conjunto, y establecer como prioridad restricciones equilibradas en su conjunto de medidas. Por ello, el AIP debe ofrecer una visión general sobre las implicaciones generales que puede conllevar la implantación de una intervención concreta en el conjunto del sistema analizado, extendiendo los resultados de un análisis económico a una comprensión global de las implicaciones sanitarias. No obstante, el AIP plantea una visión local de los efectos de inclusión de nuevas intervenciones. El carácter específico respecto a los sistemas sanitarios producido por el AIP conduce a que la concepción de los análisis dependa de requerir la consideración de diferentes elementos (Mauskopf et al., 2007). Además, los análisis deben responder a las necesidades de los decisores para llevar a cabo elecciones, que si no tiene por qué ser las mejores sí deben estar sustentadas sobre información relevante y verdadera (Williams, McIver, Moore, & Bryan, 2008). Para ello, las diferentes guías han tratado de sistematizar el proceso para determinar cuáles son los diferentes elementos determinantes que deben estar presentes a lo largo de la evaluación (Orlewska & Gulácsi, 2009). El proceso de desarrollo del AIP se establece de modo gráfico como se indica en la Figura 12.

La evaluación de costes constituye un elemento muy relevante del AIP y requiere estimar el total de costes relativos a la población diana y una adecuada estimación del número de pacientes potenciales afectados por la nueva intervención evaluada. Así, el impacto sobre el presupuesto puede establecerse en la expresión mostrada en la Ecuación 5.

*Ecuación 5. Cálculo del impacto presupuestario.*

$$\text{Impacto presupuestario} = (CM_a \cdot (N_a - N_{ni})) + (CM_{ni} \cdot N_{ni}) - (CM_a \cdot N_a)$$

$CM_a$ : Coste medio de los pacientes susceptibles a la intervención actuales.

$N_a$ : Número de pacientes susceptibles a la intervención actuales.

$CM_n$ : Coste medio de los pacientes susceptibles a la nueva intervención.

$N_n$ : Número de pacientes susceptibles a la nueva intervención.

La expresión  $(CM_a \cdot N_a)$  corresponde con el coste sanitario de la enfermedad, es decir, el impacto de la enfermedad en el uso de recursos cuantificados en términos monetarios.

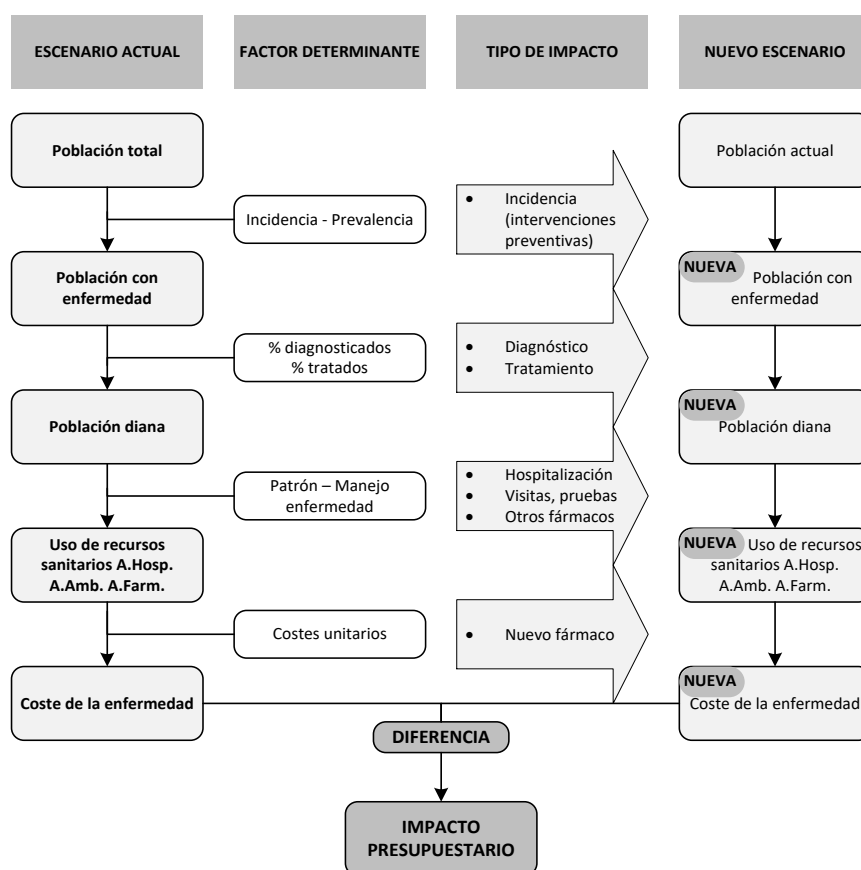


Figura 12. Conceptualización del análisis del impacto presupuestario, adaptación de figura 5 "Redefinición del análisis del impacto presupuestario" de Brosa et al. (2005).

El alcance que comportan las intervenciones y las tasas de introducción de la intervención establecen el total de pacientes susceptibles de utilizar un servicio sanitario permitiendo estimar su impacto. La población diana sobre la que actúa la intervención es determinante durante el análisis. El impacto presupuestario necesita describir claramente la población diana del análisis, es decir, el número de pacientes susceptibles de beneficiarse de la intervención analizada. La población se establece en función de los criterios determinados por el analista y su volumen puede ser variable a lo largo del tiempo. Es decir, los grados de severidad de la enfermedad sobre la que actúa una intervención pueden establecer que un paciente no sea considerado en un punto temporal pero si deban ser considerados transcurrido un periodo de tiempo.

Así, la población considerada puede variar a lo largo del horizonte temporal considerado por el AIP, a diferencia de lo sucede en los ACE en los que una cohorte estanca es seguida durante el período de tiempo establecido por el análisis (Mauskopf et al., 2007; Mauskopf, Earnshaw, & Mullins, 2005; S. D. Sullivan et al., 2014). La consideración de una población diana variable a lo largo del horizonte temporal requiere que el análisis responda a una población que resulte de un conjunto de grupos poblacionales diferenciados (Mauskopf et al., 2005).

Los horizontes temporales en los que se define el AIP corresponden con dimensión en la que se proyecta el presupuesto. Así, usualmente los períodos de tiempo estimados corresponden a un año (Sullivan et al., 2014). Sin embargo, los modelos de evaluación deben permitir la proyección del análisis a lo largo de períodos temporales más largos que permitan observar realizar estimaciones más extensas. Un ejemplo que describe la utilidad de la dilatación de los horizontes temporales corresponde con las intervenciones realizadas sobre pacientes crónicos, donde los efectos pueden ser estimados en períodos más largos que las proyecciones presupuestarias anuales. Del mismo modo, la división temporal de los análisis permite la discriminación de los diferentes costes a lo largo de todo del período considerado (Mauskopf et al., 2005).

La consideración de los costes estimados en los AIP debe identificar todos aquellos cambios producidos con el consumo de recursos sanitarios asociados a la introducción de la nueva intervención sanitaria. Además, la estimación de los costes debe llevarse a cabo desde el punto de vista de los agentes decisores sobre el futuro de la nueva intervención, generalmente el sistema sanitario. El consumo de recursos y su valoración debe reflejar, de modo habitual, la cantidad de recursos estimados y su valoración en el presupuesto sanitario. Esta estimación de los costes permite realizar el AIP de acuerdo al consumo de recursos esperado y no a los costes de oportunidad que pudieran derivarse de la nueva intervención. La modificación de los recursos como consecuencia de la inclusión de una nueva intervención puede dar lugar a cambios en los recursos considerados en el presupuesto, sin embargo, la variación en los recursos puede no llegar a tener efecto sobre el presupuesto. Las modificaciones de recursos que conduzcan a cambios en los recursos que impliquen o no cambios presupuestarios deben ser contemplados en el AIP (Mauskopf et al., 2005). Además, la evaluación de los costes debe realizarse habitualmente desde el punto de vista del decisor (sistema sanitario), como se ha indicado, no considerando costes relacionados ajenos al sistema sanitario.

No obstante, la inclusión de costes indirectos puede estar justificada por los intereses de los decisores al considerar las dimensiones sociales del mantenimiento de la salud (Mauskopf et al., 2005). Las organizaciones privadas como aseguradoras o las empresas tiene interés en mantener la fuerza productiva siendo relevante la inclusión en sus análisis de elementos de coste como la pérdida de productividad, las cargas de los servicios de sociales u otros. En estos casos, la modificación en los costes de las nuevas intervenciones puede quedar compensada por beneficios relacionados con el incremento de la fuerza de trabajo sana o el incremento de su productividad. Un ejemplo adicional para la inclusión de costes no sanitarios directos derivaría de sistemas sanitarios dependientes de subsidios fiscales donde los decisores deberían considerar la pérdida de producción debido a la morbilidad porque podría tener importantes implicaciones para la financiación del sistema de salud (Sullivan et al., 2014).

Los modelos utilizados para la determinación del AIP deben ser validados. Los procedimientos de validación, al igual que ocurre con otros modelos, deben lograr que los modelos ofrezcan información útil para los decisores. El procedimiento debe cubrir cuestiones básicas como la equiparación del modelo conceptual considerado por el análisis y la información requerida por

los decisores, o la verificación de la reproducción matemática de los elementos de coste recogidos en el modelo (Eddy et al., 2012; Weinstein et al., 2003). La validación también debe llevarse a cabo a través de la estimación de los costes, comparando la proyección de los costes arrojada por el análisis y las previsiones realizadas en años anteriores. Además, el incremento de la confianza sobre la capacidad de predicción del modelo podría establecerse a través de la comparación de los costes predichos y los realmente producidos en los primeros años de implantación (Sullivan et al., 2014).

Una de las etapas significativamente relevante del desarrollo de los AIP corresponde con los análisis de sensibilidad, una variación en los parámetros estimados para realizar la proyección de los costes en el tiempo. El análisis debe ofrecer una visión del escenario más optimista y el más pesimista a los que se enfrenta la adopción de la nueva intervención. La configuración de los escenarios, no obstante, debe estar basada en información realista sobre el modelo. Es decir, los análisis de sensibilidad deben lograr recoger la incertidumbre sobre las estimaciones reales de los parámetros (Briggs et al., 2012). La validez del análisis de sensibilidad dependerá de la calidad de los datos y los requerimiento de los decisores (Mauskopf et al., 2005). No obstante, el control de la incertidumbre total de los modelos AIP es complejo, por lo que el análisis de sensibilidad solo debe ser realizado sobre aquellos parámetros esenciales para conducir a escenarios plausibles diferentes (Sullivan et al., 2014).



### 3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

---

*“Los obstáculos son aquellas cosas aterradoras que ves cuando pierdes de vista tus objetivos.”*

*Hannah More*



Los apartados anteriores han presentado las motivaciones prácticas y teóricas que suscitan el interés y relevancia para el desarrollo de esta tesis doctoral. Los objetivos de la presente tesis quedan diferenciados en dos líneas generales que aúnan diferentes objetivos específicos.

#### Objetivos generales

Los objetivos de la investigación consistieron (1) en el análisis de los factores que determinan el acceso al mercado sanitario de las tecnologías genómicas y (2) documentar el efecto de la evaluación económica en los procesos de decisión de la práctica clínica.

#### Objetivos específicos

El análisis de los factores determinantes del acceso al mercado planteó los siguientes objetivos específicos:

- a. Identificación de la situación de las tecnologías genómicas en la práctica clínica.
- b. Análisis del papel del grado de conocimiento sobre la tecnología por los clínicos
- c. Análisis del impacto de la legislación sobre las opciones de desarrollo e implantación de la tecnología.
- d. Análisis del papel de los criterios económicos sobre la incorporación de las tecnologías genómicas.
- e. Análisis de las estrategias del sector industrial biotecnológico en el desarrollo de las TGs y la necesidad de cambios en las técnicas de lanzamiento de nuevos productos.

La relevancia del análisis económico en los procesos de toma de decisiones se estableció evaluando la incorporación a la cartera de servicios de Osakidetza de un test genómico, Oncotype Dx®. El análisis sirvió para dar respuesta a los siguientes objetivos específicos.

- a. Determinar el cambio en el uso de recursos derivadas de la incorporación de Oncotype Dx® en lugar de los criterios histoquímicos en el tratamiento del cáncer de mama.
- b. Determinar cuál el impacto en el presupuesto sanitario de la incorporación del test multigénico a la cartera de servicios del Servicio Vasco de Salud.
- c. Establecer el análisis coste-efectividad de la incorporación del Oncotype Dx® en los pacientes con cáncer de mama en el Servicio Vasco de Salud.



## 4. METODOS DE INVESTIGACIÓN

---

*“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo.”*

*Albert Einstein*



Un paradigma de investigación constituye una visión de mundo, una manera sistémica, categorizada y estructurada de percibir, comprender y explicar la naturaleza humana y/o la naturaleza y características de los objetos que componen el universo y que interesan a las ciencias. Por lo tanto, “los paradigmas científicos son ejemplos aceptados en la práctica científica actual que combinan la ley, el razonamiento teórico y la aplicación e instrumentación, generando modelos a partir de los cuales se manifiestan las tradiciones coherentes particulares de la investigación científica (Kuhn, 1996). Un paradigma de investigación también puede ser entendido como un conjunto de creencias básicas, una visión del mundo y las relaciones que lo constituyen desde una posición determinada, adoptada por cada individuo y que responde a un problema observado en concreto (Guba, Lincoln, & others, 1994).

En consecuencia, los paradigmas persiguen explicar los fenómenos estudiados y persiguen dar respuesta a preguntas precisas, que son formuladas dentro de un cuerpo conceptual estructurado concreto, haciendo uso para ello de diferentes herramientas metodológicas (Neuman, 2010).

Desde un punto de vista epistemológico pueden establecerse dos paradigmas fundamentales, el explicativo y el interpretativo. El enfoque explicativo, basado en posiciones filosóficas positivistas trata de explicar el mundo con una visión objetiva, donde los fenómenos estudiados pueden ser medidos y su comportamiento predicho en el tiempo. En cambio, el enfoque de la filosofía interpretativa responde a posiciones de análisis subjetivos, en los que los fenómenos son entendidos como el resultado de un proceso de interpretación realizado por los individuos que experimentan un fenómeno concreto.

Ambos paradigmas filosóficos tienen diferentes fortalezas y debilidades (Cavana, Sekaran, & Sekaran, 2001), sin embargo los elementos más importantes para la selección de una filosofía de investigación deben responder a las necesidades y los objetivos establecidos en la propia investigación (Cassell & Johnson, 2006; Cavana et al., 2001). La relevancia y el valor relativo aportado por cada uno de los cuerpos metodológicos, los enfoques cualitativos y cuantitativos, ha conducido a la convivencia de ambos cuerpos metodológicos en el campo de las ciencias sociales (Lee & Hubona, 2009; Myers & Avison, 2002). Los métodos de investigación mixtos han constituido un paradigma de investigación diferente (Ridenour & Newman, 2008; Tashakkori & Teddlie, 2010; Teddlie & Tashakkori, 2008) al entender que la capacidad para ofrecer respuesta a las preguntas de investigación era superior a una única metodología. Los debates sobre la combinación de metodologías han sido profundos debido que las asunciones paradigmáticas para enfocar una u otra metodología son radicalmente diferentes (Denzin & Lincoln, 2011; Guba et al., 1994). Sin embargo, algunos autores han planteado la posible coexistencia de diversas metodologías en una misma investigación (Datta, 1994; House, 1994; Ridenour & Newman, 2008; Rossi, 1994). Un mismo proyecto de investigación puede llevarse a cabo atendiendo a diversos paradigmas y haciendo uso de varias metodologías (Mingers, 1997, 2001; Ridenour & Newman, 2008; Tashakkori & Teddlie, 2010; Teddlie & Tashakkori, 2008).

El trabajo desarrollado en la presente tesis plateó dos áreas de interés diferenciadas, descritas en dos ámbitos metodológicos diferenciados. Por un lado, el conocimiento de la situación de los factores que determinan la situación de las TGs en el mercado requirió el análisis de la visión particular mantenida por los agentes participantes en el fenómeno estudiado. Por esta razón se optó por un posicionamiento filosófico interpretativo-descriptivo. Una segunda parte del trabajo llevado a cabo estableció mediante el desarrollo de la evaluación económica de una TGs concreta (Oncotype Dx®) la carga económica sobre el sistema sanitario para poder argumentar las posibles decisiones sobre la comercialización y uso de la TGs. La evaluación económica estableció un enfoque filosófico explicativo basado en métodos cuantitativos, dirigidos a exponer resultados generalizables bajo los parámetros establecidos.

#### **4.1. ENFOQUE FILOSÓFICO INTERPRETATIVO.**

La crisis de valores respecto al trabajo desarrollado determinadas áreas de conocimiento, como la psicología, que tradicionalmente estaban tradicionalmente guiadas por la aplicación de procedimientos positivistas condujo a la emergencia de posiciones filosóficas interpretativas Smith (1999). La crisis derivó de la incapacidad para obtener respuestas satisfactorias a los problemas planteados. En consecuencia se impulsó la necesidad de enfoques que permitiesen entender la complejidad del universo bajo los principios científicos. Facilitando comprender las dificultades y exigencias de los individuos mediante la solución de los problemas planteados (McLeod, 2011). Así, se la aplicación de las filosofías interpretativas se produjo por diferentes áreas a pesar de su origen en áreas como la educación y las ciencias sociales tratando de explicar el comportamiento humano (Taylor & Bogdan, 1998). La filosofía de investigación interpretativa y la aplicación de métodos de investigación cualitativos fueron desarrolladas con gran intensidad a partir de los años 80 (Osborne, 1994) tratando de responder a la necesidad de conocimiento en profundidad sobre ¿cómo? o ¿por qué? se producían determinados fenómenos.

El uso de enfoques interpretativos constituyen una aproximación sistemática y subjetiva que trata de explicar y arrojar luz sobre los fenómenos que ocurren en la vida diaria de las personas, con la intención de lograr sentido desde su propia existencia (Stake, 2010). La investigación interpretativa-cualitativa aborda el estudio de fenómenos poco analizados, sobre los cuales se tiene poca información (Strauss, 1987) aunque pudieran haber sido descritos previamente. Desde esta posición, las filosofías de investigación interpretativas permiten al investigador profundizar en los diferentes elementos analizados con la intención de explorar el comportamiento de los individuos, teniendo presentes las diferentes perspectivas aportadas por los participantes en la investigación. El investigador debe tener presente que las perspectivas aportadas son fruto de las experiencias vividas por las personas que intervienen en la investigación. La obtención de información en profundidad diversa se establece derivado de la necesidad de entender los fenómenos desde un punto de vista holístico. Además, la información queda condicionada por las complejidades que caracterizan las vivencias de las



personas que experimentan e informan sobre los fenómenos estudiados (Maxwell, 2012; Stake, 2010).

La percepción de una experiencia difiere entre individuos porque sus vivencias se producen en contextos personales diferenciados. Además, el investigador no tiene acceso directo a los fenómenos estudiados (Carson, Gilmore, Perry, & Gronhaug, 2001). Atendiendo a la diferencia en la percepción pueden establecerse dos tipos de enfoques epistemológicos principales. Una epistemología objetivista dirigida a establecer que los descubrimientos y la realidad están basados en hechos ciertos, y la epistemología subjetivista, en la cual la realidad se crea o interpreta (por los interlocutores) y es descubierta (por el investigador) (Creswell, 1998; Guba et al., 1994; Punch, 2005).

La necesidad de desarrollo de metodologías contrapuestas a los procesos clásicos de medida, control y predicción de fenómenos emergió derivada del nuevo marco de investigación científica y la necesidad de analizar la percepción de los individuos sobre los fenómenos. Los métodos de investigación son comunes a diferentes aproximaciones filosóficas como el positivismo, la interpretación o el pensamiento crítico (Denzin & Lincoln, 2011; Maxwell, 2012; Punch, 2005). Esto se debe a que los métodos cualitativos favorecen el descubrimiento, la descripción y el entendimiento en profundidad de los fenómenos estudiados. Sin embargo, la selección de los métodos debe realizarse en función de los intereses perseguidos por la investigación, analizando los objetivos perseguidos y los métodos más adecuados para su consecución. Así las metodologías cualitativas fue definida por (Creswell, 1998) como:

“La investigación cualitativa es un proceso de búsqueda y entendimiento basado en diferentes tradiciones metodológicas sobre investigación que trata de explorar problemas sociales o humanos. El investigador reconstruye la complejidad, dibuja una imagen holística, analiza las palabras, describe detalles de los informantes y conduce el estudio en un marco natural.”

De este modo, a lo largo del pasado milenio han emergido una gran cantidad de metodologías cualitativas como la etnografía, la “*Grounded Theory*” o la fenomenología (Denzin & Lincoln, 2011). Esta última constituyendo una corriente filosófico-científica que a su vez se diferencia en dos corrientes, la fenomenología pura y la fenomenología hermenéutica.

#### **4.1.1. FENOMENOLOGÍA.**

La investigación aborda un campo poco explorado terrenos previamente como los factores que condicionan la posición en el mercado de las TG y pretende lograr una mejor comprensión de dicho fenómeno, previamente interpretado con insuficiente profundidad (Cavana et al., 2001; Marshall & Rossman, 2015; Maxwell, 2012). En consecuencia, el enfoque filosófico-científico en el que se delimitó este aspecto de la tesis correspondió a la fenomenología.

El estudio de las ciencias sociales dio lugar progresivamente a la necesidad de una ruptura con los enfoques filosóficos positivistas previos al S. XVIII. La necesidad de comprender y estudiar las ciencias humanas desde paradigmas investigación más amplios a los establecidos dio paso a la emergencia de enfoques subjetivistas enmarcada en la definición de hipótesis contrastables

(Valle y otros, 1989). La concepción del comportamiento humano como un hecho cuantificable no podía establecerse como una relación causal entre las variables del sistema estudiado y los resultados obtenidos.

La fenomenología surgió en el nuevo contexto de investigación social como una corriente filosófica en la investigación científica. La fenomenología estableció la perspectiva vivencial de las personas analizadas como el elemento central de la investigación. El punto de vista de los individuos que experimentan un fenómeno se establece como fundamento para poder explicar dicho fenómeno analizado. El análisis central de la fenomenología quedó establecido en la persona y la relación establecida entre las variables dependientes de dichas personas. Entendiendo la dependencia como una relación entre estímulos y respuestas que se producen en la percepción de los individuos. En este contexto, la fenomenología se centró en explicar los fenómenos estudiados científicamente desde la comprensión del “cómo” y del “por qué” se producían (Dukes, 1984), tratando de lograr la comprensión de la intimidad de los fenómenos (Valle et al., 1989). Para ello, el procedimiento debía examinar las experiencias vividas por los individuos que vivenciaban e informaban sobre el fenómeno estudiado (Colaizzi, 1978).

En este contexto se estableció el comportamiento humano como una ambivalencia entre una construcción lógica teórica y la realidad práctica experimentada. Además, la investigación debía abordar marcos amplios que facilitasen la comprensión de la verdad de las experiencias vividas, facilitando en consecuencia entender particulares y los fenómenos en su generalidad (Sokolowski, 2000).

El procedimiento de investigación podía entenderse como una mera descripción de un suceso desde la descripción de la fenomenología, el que solo trata de explicar o entender la estructura o el funcionamiento de un fenómeno. En consecuencia, esta definición podría dificultar la posibilidad de una exploración posterior o la determinación de líneas de futuras de investigación (Phillips, 2010). Pero si bien existe el peligro de que algunos estudios solo estén enfocados a describir un fenómeno, la comprensión fenomenológica previa ofrece certezas sobre las bases de la estructura esencial de los fenómenos estudiados (Dukes, 1984). Además, el análisis de la diferencia existente entre las percepciones de los individuos y la verdad de los fenómenos permiten centrar posteriores estudios empíricos que ahonden en un fenómeno, sus antecedentes, consecuencias o su propia evolución. La posibilidad de comprender la situación en la que se encuentra las TG en el mercado constituyó la esencia de la elección de la fenomenología como enfoque de investigación. La reflexión sobre los objetivos y resultados previstos establecieron la posibilidad de establecer el marco inicial sobre el que poder basar nuevas líneas de investigación que permitan un mejor desarrollo del mercado de las TGs.

El posicionamiento filosófico se estableció sobre la base de que, primero, las experiencias de los individuos pueden ser comprendidas, tienen sentido para quienes las han vivido, sin la necesidad de teorizar o interpretar los sucesos de modo previo para su comprensión. Segundo, el sentido o la lógica del suceso es inherente a la propia experiencia y no depende de un observador externo a la misma (Husserl, 1913).

La aplicación práctica de métodos cualitativos fundamentados en la filosofía fenomenológica ha sido amplia y se ha producido en diversos campos dentro de las ciencias humanas (Heidegger, 1927; Husserl, 1913; Sartre, 1939; Scheler & Stickers, 1980). Ejemplos de las áreas de aplicación son la antropología (Scheler & Stickers, 1980), la literatura (Ingarden, 1979), la psicología (Ashworth & Chung, 2006; Koffka, 1935), la psiquiatría (Binswanger, 1961) o la sociología (Ferguson, 2006).

La filosofía fenomenológica también ha sido ampliamente desarrollada en campos relativos a la economía, la administración o la gestión en los últimos años, especialmente a partir de los años 80. La literatura recoge estudios fenomenológicos en áreas como el estudio de las organizaciones (Sanders, 1964), donde se han abordado diferentes aspectos del estudio de la gestión como el análisis de la identidad de las organizaciones (Gill, 2013). El estudio del liderazgo (Chen & Meindl, 1991) o la estrategia (Chia & Holt, 2006) constituyen otras áreas de desarrollo de trabajos bajo metodologías cualitativas bajo enfoques fenomenológicos. Los campos en los que se han desarrollado amplios trabajos bajo este enfoque corresponden con los campos del emprendimiento, el aprendizaje de proyectos fallidos (Cope, 2011), la conciliación laboral (Rehman & Azam Roomi, 2012) o la búsqueda e identificación de oportunidades de negocio (Popp & Holt, 2013). Dentro de estos campos las líneas de mayor aplicación de la fenomenología corresponde a la gestión y la investigación del comportamiento de los consumidores, constatado a través del número y calidad de los trabajos publicados (Thompson, 1997; Thompson, Locander, & Pollio, 1989).

La práctica de los principios filosóficos ha presentado una evolución desde los conceptos inicialmente postulados. Entre ellas resultan significativas dos corrientes, la fenomenología pura y la fenomenología hermenéutica. Las dos corrientes de pensamiento han sido confundidas en múltiples ocasiones durante su aplicación práctica en diferentes áreas de pensamiento a pesar de presentar cuerpos filosóficos diferenciados. Las dos líneas difieren en aspectos determinantes que deben ser tenidos en cuenta porque condicionan el enfoque de investigación y los métodos concretos utilizados. No obstante, ambas corrientes constituyen líneas evolutivas diferentes que emanan de un cuerpo conceptual común haciendo que mantengan elementos comunes.

#### **4.1.2. FENOMENOLOGÍA PURA.**

La fenomenología pura se estableció como la primera corriente dentro de la filosofía fenomenológica propiamente dicha, asentándose sobre las posiciones adoptadas por autores como Kant (1724 – 1804) o Hegel (1770 – 1831). Sin embargo, la definición de los principios de esta corriente de pensamiento fueron desarrollados por el filósofo alemán Edmund Husserl (1859-1938), a quien se considera padre intelectual de la filosofía fenomenológica (Cohen, 1987; Koch, 1996; Polkinghorne, 1984; Polkinghorne, 1989). La evolución de la fenomenología pura y las posiciones de Husserl serían desarrolladas con posterioridad por otros autores como Sartre (1905-1980) o Merleau-Ponty (1908-1961), quienes contribuyeron a la expansión del trabajo iniciado por el Husserl.

La nueva línea de pensamiento filosófico dentro de la ciencia surgió como respuesta a las necesidades intelectuales de una época histórica concreto, caracterizado por tratarse del período de postguerra mundial y una sociedad sumida en una profunda crisis económica (Spiegelberg, 1982). Husserl (1859-1938) propone una nueva posición de pensamiento científico desde la cual buscar y ofrecer certezas a muchas de las inquietudes sociales que comenzaban a emerger en un contexto de descomposición de la civilización (Eagleton, 2008). Estas proposiciones se plantean como un proceso evolutivo en la posición inicial del autor desde una formación centrada en áreas matemáticas hacia nuevas inquietudes relacionadas con la filosofía y las necesidades de cambios en los procesos de investigación. La fenomenología surge como resultado de la búsqueda de nuevos cimientos que logren aunar la filosofía y la ciencia.

La fenomenología se estableció como un movimiento filosófico confrontado al dualismo Cartesiano (Jones, 1975; Koch, 1996). A lo largo de la construcción del cuerpo filosófico, Husserl se alejó de las posiciones que establecían la dualidad entre objeto y sujeto, donde la realidad de los fenómenos estudiados eran asumidos como entidades completamente separadas del individuo, manteniendo ambas existencias y realidades independientes. El autor no logra entender que los objetos de estudio se pudieran manifestar de modo independiente a la percepción que los individuos pudieran tener de ellos (Eagleton, 2008; Fouche, 1993). De este modo se dio respuesta a la necesidad de abordar la investigación científica en el campo social de un modo diferente.

La nueva posición establecida por Husserl marcó desde su definición inicial una clara distancia respecto al cartesianismo, sin embargo, el cuerpo filosófico fue el resultado de un proceso evolutivo. La fenomenología evolucionó desde unos principios más cercanos a los principios cartesianos o matemáticos, donde la equiparación entre el objeto y el sujeto de estudio era más cercana, hasta llegar finalmente a establecer como enfoque dominante la subjetividad (o mundo) de los individuos que experimentan una vivencia como elemento con capacidad para informar sobre los fenómenos estudiados (Cohen, 1987; Reeder, 1987). Finalmente, el autor estableció la intrínseca relación existente entre los objetos estudiados y la percepción que los individuos tenían sobre ellos.

La construcción del movimiento filosófico desarrollado por Husserl evolucionó en sus posiciones a lo largo de tres períodos, abordando las investigaciones lógicas, la constitución de la fenomenología pura o filosofía fenomenológica y finalmente un acercamiento a la hermenéutica. La formulación de la fenomenología hermenéutica fue desarrollada en profundidad por Heidegger, quien planteó el estudio de los fenómenos u objetos intencionales, concepto relacionado con los actos intencionales de la conciencia (Fermoso, 1988). Los actos intencionales fueron definidos como mecanismos mediante los cuales los individuos llevaban a cabo el proceso de toma de conciencia sobre las situaciones vividas y constituyo un elemento relevante para la fenomenología hermenéutica. La hermenéutica constituye una corriente que profundiza sobre el concepto "Dasein" o "Estar ahí", un

mecanismo consciente en el que las personas mantienen un diálogo con su entorno durante el proceso de creación de la conciencia sobre un fenómeno.

Las bases del pensamiento fenomenológico se establecieron sobre los postulados promulgados por Franz Brentano (1838 – 1917), de quien Husserl fue discípulo. Brentano formuló sobre la conciencia de los individuos y su relación con los actos intencionales, es decir, la conciencia corresponde con un acto interno del individuo para el procesamiento de la realidad mediante el cual el individuo toma conciencia de una situación o una experiencia vivida (Creswell, 1998; Holloway, 1997). La conciencia de las situaciones que el individuo desarrolla sobre los fenómenos vividos constituye un diálogo simultáneo entre la persona y el mundo (Valle et al., 1989). Las dos corrientes fenomenológicas, la fenomenología pura y la hermenéutica, establecieron la comprensión y toma de conciencia del entorno y las experiencias vividas como un análisis continuo por parte de los individuos del mundo cotidiano en el que viven (Schwandt, 1997). La consecuencia de los actos intencionales implican intencionalidad y requieren un mecanismo mediante el cual el pensamiento es guiado por las experiencias vividas (Koch, 1996).

Por lo tanto, lograr una posición intencional sobre el mundo requiere como punto de partida la conciencia del mundo, sobre la cual poder comenzar a construir el conocimiento de la realidad. A su vez, una posición intencional establece que tanto el pensamiento como los objetos observados quedan aunados en el fenómeno vivido y quedan eliminadas cualquier dualidad apriorística establecida entre mente y objeto. Husserl estableció la posición subjetiva o mundo de los individuos durante el proceso de toma de conciencia del mundo como el conjunto de experiencias pre-reflexivas que mantienen los sujetos, libres de procesos de conceptualización que pudieran incluir reflexiones realizadas por el individuo, desde su propia concepción de “sentido común” (Husserl, 1913).

La fenomenología entiende la percepción de los fenómenos y las experiencias manifestadas por los individuos como dos conceptos diferentes que requieren un estudio. La percepción constituye un proceso íntimo de los individuos, mientras que las experiencias vividas no constituyen hechos privados ni arbitrarios propios de las personas que experimentan un suceso común. Es decir, un fenómeno es igual y ocurre de similar modo para todos los individuos que experimentan una misma experiencia. Por el contrario, las circunstancias que rodean a dicho fenómeno conforman una percepción diferente para cada individuo (Dukes, 1984) y establecen conciencias del mundo y percepciones diferentes e individuales. Las percepciones y reacciones manifestadas por las personas corresponden no solo a las conciencias particulares, sino también a los estímulos a los que son expuestos, incluso a las condiciones físicas en las que se produce una experiencia.

La diferencia entre percepción y experiencia condujo a establecer por Husserl la posibilidad del estudio de los fenómenos a través de la configuración de los fenómenos realizada por la conciencia de los individuos que experimentan una vivencia y/o mantienen contacto con un fenómeno en contextos determinados (van Manen, 1990). Además, el análisis de los fenómenos debe tener presente que un conocimiento sobre un fenómeno determinado esta

guiado por los actos intencionales de los individuos y, por tanto, no puede ser entendido como un mecanismo directo y causal (Polkinghorne, 1984).

El proceso de descubrimiento de la esencia de las experiencias requiere que el investigador conozca el entorno en el que los informantes experimentaron la vivencia para entender la recreación mental indirecta realizada del fenómeno por parte de los individuos participantes. Por lo tanto, la información relacionada con el contexto debe ser considerada y analizada, como mecanismo de comprensión de la esencia de las experiencias. Este hecho se debe a que las circunstancias que definen el mundo de cada individuo difieren entre sí y dan lugar a percepciones diferentes de una misma experiencia (Dukes, 1984) que condicionan los relatos.

El marco de análisis delimitado por la fenomenología para la comprensión de los fenómenos desde el mundo de los informadores establece la necesidad de entender o comprender el significado que las experiencias representan para las personas que informan (Polkinghorne, 1984). El énfasis sobre la necesidad de análisis del contexto también denominado el mundo de los participantes se produce por establecer como elemento primordial la reducción de las condiciones artificiales establecidas por la interacción con un observador externo (Valle et al., 1989). El procedimiento de análisis del mundo de los participantes condujo a Husserl a definir la fenomenología como la ciencia de los fenómenos puros (Eagleton, 2008).

La obtención de la esencia de los fenómenos exige una revisión sistemática del fenómeno desde el punto de vista de diferentes participantes. La comparación de diferentes percepciones permite establecer significados reales de las vivencias que no pueden ser establecidos en ausencia de la contraposición con el efecto de los contextos vivenciales particulares. Una consecuencia del contraste de las experiencias vivenciales establecido por la fenomenología pura se traslada sobre el diseño de los estudios. El diseño de los estudios no responde al número de estudios empíricos que pueden existir sobre un fenómeno (Dukes, 1984) sino a la necesidad de comprender la percepción que existe del mismo, al igual que sucede en otras metodologías empíricas cualitativas. La descripción de realidades particulares y las estructuras vivenciales individuales pueden llegar a constituir unidades de análisis esenciales para identificar un tipo concreto de objeto o experiencia como única entre un conjunto de similares (Edie, 1987). El análisis individualizado y comparado determina una relación de experiencias que comparten sentido vivencial dentro de un contexto experiencial. La fenomenología se ciñe al estudio de lo concreto, sin embargo, el estudio de los contextos individuales puede extenderse ampliamente durante el desarrollo de la investigación al tratar de regresar y recrear las condiciones en las que un participante experimenta un fenómeno para tratar de recuperar la esencia de las experiencias (Eagleton, 2008; Kruger & Stones, 1981; Moustakas, 1994).

Por lo tanto, el análisis de la información lograda no puede aislarse como variables de estudio únicas a pesar del análisis de los marcos individuales. Husserl entiende que el estudio de las respuestas ofrecidas por los individuos como variables independientes conduce a la pérdida de información importante, derivada de la falta de análisis de variables relacionales que pudieran explicar la experiencia. Esta posición establece la distancia más relevante frente al positivismo

cartesiano, determinando que el conocimiento logrado de los fenómenos como unidades aisladas creando condiciones artificiales sobre la realidad conduce a resultados imprecisos.

La fenomenología establece una operativa descriptiva para el análisis de las manifestaciones a través de las expresiones de los participantes (Giorgi, 1985). Sin embargo, la fenomenología debe entenderse como un proceso de comprensión de un fenómeno a través de las construcciones mentales realizadas por las personas sobre un suceso en lugar de un proceso meramente descriptivo (Dukes, 1984). En el proceso descriptivo fenomenológico, el objetivo perseguido por el investigador es lograr describir o comprender en profundidad y con el mayor detalle posible el fenómeno estudiado. El entorno constituye el punto de partida del análisis del fenómeno, el mundo donde se produce y se toma conciencia del fenómeno. La sociedad o el entorno en el que los participantes experimentan un suceso conducirá a diferentes vías de percepción de un mismo hecho (Holstein & Gubrium, 2011) que permitan entender las percepciones individuales.

La búsqueda y el análisis de lo concreto fueron entendidos por Husserl como un proceso de síntesis al que denomino "*bracketing*". El *bracketing* o reducción fenomenológica corresponde con una acotación de las ideas fundamentales (Jones, 1975; Osborne, 1994; Polkinghorne, 1984). El desarrollo del *bracketing* establece una suspensión temporal de la consideración conjunta de los hechos con el fin de lograr la esencia de la experiencia desde un punto de vista individual (Husserl, 1913). Desde el punto de vista de Husserl no se trata de un procedimiento baladí, sino de un proceso complejo que requiere el análisis de diferentes participantes que ofrezcan una explicación sobre un suceso y permitan al investigador acercarse con mayor facilidad a la esencia del problema.

El proceso de *bracketing* se constituye como un mecanismo de análisis dividido en tres etapas diferenciadas, una modelización intuitiva, un proceso de representación o imaginación y la síntesis de los conceptos extraídos (Klein & Westcott, 1994). Las tres etapas conducen a la obtención de la esencia del fenómeno y exige por parte del investigador mantener conciencia de una idea de conjunto, entender que el conjunto de percepciones tienen como elemento común la realidad del fenómeno. El investigador debe tener presente la posibilidad de que surjan sesgos, no ya entre la posición del investigador respecto a su interpretación respecto a la información recibida respecto a los participantes (una de las limitaciones común a todas las investigaciones cualitativas), sino a la establecida entre las percepciones de los participantes sobre un mismo hecho. Los posibles sesgos requieren especial atención, en especial aquellos los elementos o situaciones equivalentes aportados por todas las fuentes de información similares que permitan establecer patrones conjuntos. La información obtenida debe dar lugar a un análisis conducente a tratar de establecer una idea abstracta que explique la experiencia y aúne el conjunto de posibles variaciones mediante un proceso de síntesis.

El análisis intencional debe concentrarse en cada una de las experiencias concretas y explicar el modo en que cada una de las experiencias concretas se produce (Polkinghorne, 1984), concluyendo del análisis en la descripción de las diferentes variaciones percibidas sobre el fenómeno analizado.

Sin embargo, algunos autores como (Osborne, 1994) extienden el concepto de *bracketing* y lo amplían hacia posiciones más hermenéuticas. La reducción fenomenológica se establece como la contraposición entre percepciones que persigue conocer cómo es una realidad sobre el fenómeno estudiado. Se establece un mecanismo de identificación y relación entre las percepciones que se mantienen sobre un fenómeno, más que un proceso de comprensión del fenómeno.

A pesar de las diferencias en la definición del concepto de *bracketing*, desde una aplicación práctica, la fenomenología responde a la necesidad de entender y considerar las experiencias de los individuos de modo conjunto desde el cual poder explicar un fenómeno (Greene, 1994).

El conjunto de ideas extractadas de modo aislado deben dar lugar a un proceso de síntesis que requiere la abstracción del analista del mundo exterior. En la medida de lo posible, el procedimiento requiere distanciarse de las posiciones preconcebidas respecto al fenómeno estudiado, es decir, o las concepciones propias del investigador desde las que entiende el mundo. Esta fase de la investigación exige la suspensión de los mecanismos particulares de acotación del mundo o los juicios previos sobre el mismo para poder llegar a comprender aquella realidad del fenómeno estudiado. El mecanismo de abstracción implica la distancia en múltiples sentidos del investigador, en particular, de su propio bagaje cultural, practicando para ello la duda sobre lo conocido, con el objetivo de poder comprender el trabajo que se tiene entre manos (Jones, 1975). La abstracción del investigador se considera de especial dificultad para Husserl, quien incide en su relevancia para establecer la viabilidad del mecanismo de análisis (Edie, 1987).

La práctica de la investigación fenomenológica ha mantenido una posición contraria a la creación de métodos de análisis secuenciales específicos (Holloway, 1997), a pesar de la descripción de las diferentes fases descritas por Husserl. Desde el punto de vista práctico se ha entendido contraproducente el establecimiento de secuencias estrictas que conduzcan el análisis de las experiencias humanas (Hycner, 1985). Los métodos utilizados en el análisis fenomenológico requieren variaciones en función de los objetivos seguidos y las características del campo de trabajo. Por esta razón se trató de mantener distancia respecto a la generación de procedimientos secuenciales sobre la recogida y el análisis de datos. No obstante, algunos autores hacen hincapié en la necesidad de disponer de cierta orientación o líneas generales sobre los procedimientos en los métodos para abordar una investigación fenomenológica (Groenewald, 2004). A pesar de que los procedimientos secuenciales estrictos pueden llegar a ser poco productivos, se ha apostado por ciertos marcos globales que ayuden al diseño de la investigación en determinadas áreas.

La crítica a los paradigmas de investigación utilizados en determinadas áreas condujo a extender la fenomenología a multitud de campos, porque no eran compatibles con el objetivo de alcanzar el verdadero sentido de las realidades humanas y permitir profundizando progresivamente en las realidades vividas por los participantes. Así, la fenomenología pura se ha desarrollado en diferentes áreas del análisis de las relaciones humanas como áreas



sanitarias (Smith, 1999; Sokolowski, 2000; Stones, 1979) o el campo de la gestión de empresarial (Sanders, 1964).

#### **4.1.3. FENOMENOLOGÍA HERMENÉUTICA.**

La fenomenología hermenéutica se establece como un proceso evolutivo de la fenomenología pura y se constituyó como respuesta a la necesidad de abordar diferentes aspectos que rodean a las personas que informan sobre una experiencia. A pesar de que su desarrollo presenta diferentes autores a lo largo de su desarrollo, (Heidegger, 1927) (1889 – 1976), discípulo de Husserl, es uno de los autores clave en la diferenciación entre las dos corrientes dentro de la fenomenología, la fenomenología pura y la hermenéutica. Heidegger introdujo la diferenciación formal entre las dos corrientes y el desarrollo teórico de la fenomenología hermenéutica. Sin embargo, el desarrollo práctico de la hermenéutica se llevó a cabo por diferentes autores como Gadamer (1900 – 2002) con posterioridad.

La corriente hermenéutica se desarrolló sobre los postulados iniciales de fenomenología pura y la evolución propuesta por Husserl en su última etapa, aunque no sigue de modo formal los postulados de su antecesor (Jones, 1975). La hermenéutica planteó un abordaje en mayor profundidad de la intencionalidad de los individuos durante la observación de los fenómenos y la relevancia de esa intencionalidad en el proceso de reducción fenomenológica (o síntesis) desde el punto de vista analítico. La diferencia en la relevancia la reducción fenomenológica implicó un cambio en la posición del investigador, conduciendo a variaciones en el proceso de exploración general del fenómeno, estableciendo a su vez diferencias entre la fenomenología pura y la hermenéutica. La fenomenología hermenéutica centra su análisis en el modo en que el individuo que experimenta el fenómeno se sitúa en el mundo, desde la comprensión del punto de vista que el individuo tiene del mundo puede establecerse el condicionamiento de la percepción de los fenómenos estudiados.

En consecuencia, el análisis hermenéutico tiene como indispensables los detalles y los aspectos específicos de cada uno de los participantes, aunque unos pudieran resultar triviales desde otros puntos de vista. Todos los detalles son relevantes en la vida de un informante concreto y contribuyen a su comprensión particular del mundo. Solamente cuando queda construido el sentido del mundo de los participantes puede abordarse la comprensión de los sucesos explicados desde su óptica particular (Wilson & Hutchinson, 1991). La hermenéutica pretende profundizar en la manera de entender el mundo de modo holístico partiendo de la comprensión del modo de situarse el individuo en el mundo o “Dasein” como una unidad absoluta. Este concepto expresado por Heidegger constituye la unidad de partida del proceso de análisis planteado por el autor.

La posición de análisis mantenida en el individuo produce una traslación del objeto de análisis a los individuos, pasando de la percepción, los recuerdos y los razonamientos sobre los problemas planteados en los que se centraba la fenomenología pura; hacia la definición de la posición del individuo en el mundo, ajena para el investigador. El cambio del objeto de análisis

fundamenta el análisis en profundidad del mundo de los individuos informantes (Annells, 1996; Jones, 1975).

El procedimiento de análisis del mundo de los individuos plantea relevante el concepto de conciencia. La conciencia corresponde con una progresiva construcción de la vida ligada a la historia vital de los individuos y que se establece condicionada por una percepción individual y propia del mundo con el que interactúa. Sin embargo, la conciencia no está condicionada por la percepción de fenómenos o experiencias concretas, no varía en función de las diferentes experiencias. Es decir, la conciencia sobre el mundo corresponde con el constructo básico y estructural de las personas, constituye un modo de ser y no un mecanismo para comprender el entorno, pero permite a los individuos comprender el entorno en el que se sitúan (Polkinghorne, 1984). Por lo tanto, la historia personal, la cultura o la sociedad en la que coexiste una persona construyen y determinan la realidad de los individuos (Koch, 1996). Esta definición de conciencia establecida por Heidegger establece que la conciencia se constituye como un proceso de desarrollo y acúmulo de efectos en todos los niveles del individuo para establecer su propio mundo y que condiciona las posibilidades para la comprensión y la interpretación condicionadas de los fenómenos vivenciados (Polkinghorne, 1984). En consecuencia, condiciona los análisis desarrollados sobre los fenómenos estudiados a través de individuos informantes.

Por lo tanto, se establece que el análisis de todos los fenómenos requiere tener conciencia sobre la posición previa que presentan los individuos participantes debida a la conciencia desde la que se sitúa frente al mundo, desde donde intenta entender las experiencias vividas. El análisis en el marco de la fenomenología hermenéutica establece que las personas no se pueden analizar aisladas de los contextos en los que se encuentran porque la persona y el mundo constituyen una unidad indisoluble (Koch, 1996). Además, la influencia existente entre el mundo y las personas es bidireccional, estableciendo una retroalimentación mutua que debe ser interpretada a lo largo del proceso de análisis (Munhall, 1989).

La herramienta para poder llevar a cabo el análisis de todos los datos es el lenguaje, como consecuencia, la comprensión y uso del lenguaje utilizado para explicar las experiencias comporta un proceso crítico del análisis. Por lo tanto, el análisis del investigador requiere la comprensión de los fenómenos caracterizar la percepción de los participantes expresada con el lenguaje. Para ello, la hermenéutica se constituye como el estudio de la expresión de los sujetos estudiados o el análisis de la intención subyacente a sus expresiones, mediante la interpretación de la expresión transmitida (Annells, 1996), desde el punto de vista del investigador. El procedimiento de análisis se establece como un mecanismo cíclico que debe ahondar progresivamente en las experiencias particulares, donde se establece la comprensión conjunta de las vivencias del conjunto de participantes (Annells, 1996; Polkinghorne, 1984). La visión conjunta deriva de la existencia de estructuras personales condicionadas por la conciencia y la percepción. El proceso de análisis cíclico finaliza con la determinación de postulados lógicos, uniformes y libres de contradicciones que expliquen el fenómeno analizado (Koch, 1996).

La aplicación práctica del análisis hermenéutico tiene como referente el trabajo realizado por Gadamer (1900 – 2002) (Polkinghorne, 1984). A pesar de las diferencias formales existentes entre las posiciones de Gadamer y las de su predecesor Heidegger, ambos autores establecieron las bases del análisis hermenéutico, marcando la distancia que estableció las dos corrientes de pensamiento, la fenomenología pura y la hermenéutica. El autor estableció el análisis hermenéutico como la obtención de las claves que conllevan a un determinado conocimiento y no solo un mecanismo para la comprensión de un proceso. Como describe el autor:

“la hermenéutica debe comenzar buscando la posición de una persona para entender el vínculo del sujeto, expresado a través del texto como lenguaje y que tiene una conexión con la tradición desde la que habla” (Gadamer, 1981).

El planteamiento práctico de Gadamer establece que el trabajo del investigador constituye algo más que la comprensión del mundo de los participantes, el análisis de la fenomenología hermenéutica no puede restringirse a la re-construcción de un fenómeno atendiendo a las expresiones de los participantes. La investigación implica la creación de significados diferentes sobre un fenómeno en función de los informantes, cuyo conjunto constituye una opinión conjunta sobre un suceso concreto. La comprensión y la interpretación constituyen un mecanismo conjunto a lo largo del proceso analítico, donde el investigador debe ser consciente de que la definición absoluta sobre el hecho interpretado es casi imposible (Annells, 1996).

Por lo tanto, la definición del análisis hermenéutico establece que los métodos de análisis no pueden ser absolutamente objetivos, por lo que no pueden separar al individuo de sus valores asociados. El proceso de *bracketing*, concepto analítico presente tanto en las posiciones de Husserl como de Heidegger, no es adecuado para el procesamiento de la información desarrollado por Gadamer (Annells, 1996). El autor entiende que un sujeto no puede separarse de su consciencia o establecer simples mecanismos de abstracción actitudinal para poder explicar un fenómeno (Gadamer, 1981).

Los postulados de Gadamer y los de Heidegger están íntimamente vinculados a pesar de sus diferencias. Tanto por la definición de la posición del individuo en el mundo y su expresión a través del lenguaje, como por la comprensión del propio lenguaje. Sin embargo, Gadamer determina que el lenguaje constituyen una relación intrínseca entre significado y significante manifestada a través de iconos y símbolos (García, 2014).

#### **4.1.4. DIFERENCIAS ENTRE LOS DOS ENFOQUES FILOSÓFICOS.**

La fenomenología pura y la hermenéutica constituyen las dos corrientes de la fenomenología que mayor relevancia y desarrollo han presentado. A pesar de presentar un enfoque ideológico común, plantean profundas diferencias respecto a su estructura conceptual y su abordaje metodológico de los fenómenos estudiados. En consecuencia, las diferencias que

presentan condicionan la elección de la corriente filosófica necesaria para abordar una investigación.

Las dos posiciones filosóficas comparten importantes similitudes derivadas de un origen común. Sin embargo, la evolución de cada una de las corrientes condujo a postulados finales que constituyen dos corrientes de pensamiento diferenciadas. La fenomenología pura hace hincapié en la relevancia de las posiciones epistemológicas, ofreciendo fundamento a los principios y fundamentos filosóficos mediante la determinación de la relación existente entre el conocimiento y el objeto de estudio. Por su parte, la hermenéutica establece mayor énfasis en el desarrollo de una conceptualización ontológica, respondiendo a una conceptualización más genérica sobre los fenómenos y la posición del individuo en el universo en el que se experimentan dichas experiencias, la determinación del individuo en el mundo.

No obstante, ambas corrientes establecen básica la capacidad de los individuos para recuperar elementos específicos de la conciencia, estructurando a través de los actos conscientes las experiencias vidas. Por lo tanto, la esencia de un fenómeno puede conocerse y exponerse a través de los actos intencionales por parte de los individuos. Como consecuencia, el análisis de la expresión de las realidades puede estructurarse a partir de la reducción fenomenológica de las expresiones de los participantes manifestadas mediante el lenguaje (Polkinghorne, 1984).

Ambas corrientes establecen diferencias respecto a las filosofías positivistas aunque con matices diferenciados. La fenomenología pura tiene mayor influencia por parte de los posicionamientos cartesianos. A pesar de la argumentación de Husserl sobre la fenomenología pura como ciencia rigurosa, el autor no logra resolver el conflicto existente en la esencia del planteamiento filosófico respecto a existencia y conciencia sobre dicha existencia. Por lo tanto, se mantiene difusa la elección entre ambos elementos de certeza para analizar y establecer como verdad sobre los fenómenos estudiados (Jones, 1975).

Por su parte, la fenomenología hermenéutica plantea posiciones más claras y se distancia más de las posiciones positivistas que la fenomenología pura. De este modo, la hermenéutica plantea como propósito la explicación de la naturaleza de la realidad, la percepción de las personas que experimentan dicha realidad, atendiendo al contexto del mundo en que se producen los fenómenos estudiados. En consecuencia, no pueden plantearse diferencias entre el individuo y las experiencias vividas porque existe una vinculación íntima de la historia previa de los individuos que guía la percepción de los fenómenos (Heidegger, 1927).

En consecuencia, la hermenéutica plantean herramientas de investigación que permiten abarcar campos mucho más extensos, pudiendo incluso llegar a incluir el análisis de las necesidades espirituales que albergan los individuos como un elemento más del análisis, transgrediendo el significado de un posicionamiento puro otorgado a la filosofía (Scruton, 2001).

Atendiendo a los aspectos metodológicos debe señalarse que el concepto de metodología utilizado por la fenomenología no corresponde con procedimientos o mecanismos secuenciales dirigidos a lograr los objetivos de la investigación. Los métodos utilizados por la

fenomenología pueden establecer líneas generales que describan los pasos a seguir a lo largo de la investigación y que pueden contribuir a guiar el proceso de establecer la esencia de un fenómeno (Groenewald, 2004). Sin embargo, la evolución de ambas corrientes filosóficas ha contribuido a generar diferencias significativas en los procedimientos seguidos por cada una de ellas.

La esencia de los postulados fenomenológicos establecen la necesidad de métodos que establezcan procesos reflexivos, profundos, cuidadosos con el lenguaje y sujetos a experimentación constante (van Manen, 1990). El procedimiento debe establecer la comprensión en profundidad de la intimidad de la información aportada por los individuos mediante el lenguaje. Los métodos deben permitir la comprensión global del discurso manifestado por el participante, para ello se establece un análisis específico de sus expresiones dentro de un contexto general.

La fenomenología pura y la hermenéutica utilizan procesos similares para la selección de participantes que informen de los fenómenos, la recogida de datos y la obtención de resultados. En ambas corrientes se establece el análisis de los datos como un proceso cíclico y estructurado. No obstante, los procedimientos se transforman en multitud de ocasiones en procesos más lineales que cíclico desde un punto de vista práctico.

A pesar de la relevancia que supone para la fenomenología y del conjunto de las metodologías cualitativas la figura del investigador, las dos corrientes filosóficas difieren en la posición del investigador respecto a los participantes y el modo en que se aborda el análisis de los datos. Las posiciones académicas y culturales del investigador establecen la conciencia y su posición frente al mundo que deben tenerse presentes para estimar las desviaciones que puede sufrir la investigación. La conciencia del investigador puede establecer una interacción continua entre los participantes y el investigador y actuar como un elemento activo a lo largo de toda la investigación.

La diferencia de la consideración de la posición del investigador entre las dos corrientes se establece respecto a las posiciones epistemológicas apriorísticas del mismo respecto a la investigación. Las diferencias son consideradas en relación a los principios establecidos en la teoría fundacionalista (teoría desarrollada por autores como Durkheim (1858 – 1917), Parsons (1902 – 1979), Spencer (1820 – 1903) o Merton (1910 - 2003). La fenomenología pura trata de identificar las creencias que soportan las certezas del fenómeno estudiado y que conducen a la correcta interpretación de los datos, por tanto puede ser considerado una corriente fundacionalista. El análisis desde la perspectiva de la fenomenología pura guarda una íntima relación con la biografía, el entorno social y el momento histórico en el que el investigador desarrolla su trabajo. Por el contrario, la hermenéutica aborda la conciencia y la posición interpretativa del informante y del investigador en particular, centrándose en sus elementos constitutivos. La investigación trata que la descripción e interpretación de un fenómeno emane de la interacción de las conciencias interpretativas de investigador e informante (Allen, 1995). No obstante, la clasificación atendiendo a la posición del investigador y los participantes

es controvertida a lo largo de la literatura, pudiendo llegar a establecerse por algunos autores como (Allen, 1995) que no existen diferencias entre ambas corrientes filosóficas.

El análisis y la interpretación de los resultados logrados se establecen por la fenomenología pura como un procedimiento descriptivo centrado en la estructura de las experiencias vividas. Las acciones llevadas a cabo durante el análisis tratan de organizar, dar forma y comprender la realidad experimentada por los individuos que (Giorgi, 1985). La consecución del proceso trata de obtener información de los eventos analizados teniendo como unidad de referencia a las personas que experimentan el fenómeno haciendo. Para ello, el medio de acceso y comunicación de la información es el lenguaje. La estructura de la realidad que se define por los participantes queda establecida a través de la expresión de la conciencia de dichos individuos, una conciencia creada mediante la interpretación individual de la experiencia vivida. El procedimiento de análisis de la manifestación de la conciencia individual de cada uno de los participantes permite comprender el fenómeno, transformado el conocimiento invisible en visible (Osborne, 1994; Polkinghorne, 1984).

En contraposición, la hermenéutica centra el análisis en los procesos de interpretación de las expresiones manifestadas por los participantes. Como consecuencia, la comprensión de los orígenes que constituyen el universo de los participantes plantea una mayor relevancia en para el análisis. El análisis persigue lograr mayor profundidad en la esencia que fundamenta la existencia de los fenómenos. Por tanto, los mecanismos de interpretación requieren la consideración de las características explícitas del momento vivido por los informantes, los posicionamientos filosóficos, así como otro tipo de posiciones vitales que definen a los participantes, que pudieran condicionar la expresión y significado de la verbalización de un fenómeno (Polkinghorne, 1984). Por su parte, las percepciones del investigador no constituyen unidades aisladas o separadas del procedimiento, es más, son elementos esenciales durante el proceso de interpretación. La posición del investigador ofrece datos relevantes para abrir nuevas vías en la explicación de fenómeno analizado porque la interpretación puede estar condicionada por los participantes y por el investigador. La hermenéutica requiere un procedimiento mucho más riguroso y sistemático. El documento final en que se recogen los resultados de la investigación hermenéutica debe incluir adjuntas las reflexiones del investigador y los fundamentos y bases filosóficas sobre las que basa su opinión (Allen, 1995; Cotterill & Letherby, 1993), para poder enmarcar las interpretación de los resultados.

#### **4.1.5. ELECCIÓN DE UNA CORRIENTE DE PENSAMIENTO.**

Las diferencias entre ambas corrientes de pensamiento han dado lugar líneas de investigación diferenciadas en relación con preguntas caracterizadas por un peso ontológico y epistemológico diferente. Como consecuencia se ha producido un vasto y variado cuerpo filosófico y metodológico dentro de la fenomenología pura y la hermenéutica.

El diseño de los proyectos de investigación fenomenológicos requieren la reflexión previa sobre la selección y delimitación del tema, el problema o el área de interés que se debe

abordar por la investigación (Creswell, 1998; Mason, 2002). El objetivo de la fase de reflexión corresponde con la determinación del paradigma de investigación que se pretende desarrollar, entendiendo el concepto de paradigma como un patrón, modelo o ejemplo que explique el fenómeno estudiado. Dentro de las posiciones fenomenológicas, el concepto de paradigma puede ser entendido como un conjunto de creencias que guían la acción a desarrollar (Denzin & Lincoln, 2011) establecidos desde la posición epistemológica del investigador. Una posición establecida en función del conocimiento teórico, las prioridades o el punto de vista del investigador, y que condiciona la selección y delimitación del problema (Holloway, 1997). La reflexión debe abordar la elección de una metodología que establezca la selección de las unidades de investigación, los protocolos de recogida de datos y los procedimientos para el análisis de los datos de campo obtenidos (Colaizzi, 1978; Polkinghorne, 1984).

El proceso de reflexión debe incluir las posiciones personales del investigador, la información que se prevé que aportarán los participantes y la descripción de las posibles experiencias de investigador y participantes, al margen del propio proceso de recogida de datos (D. Polkinghorne, 1984). Se determina que tanto el investigador como la conjunción de ideas y posiciones personales están relacionados (Hammersley, 1999). Estos elementos permiten situar los posibles condicionantes de la investigación, enmarcando los datos y los resultados en un punto concreto del tiempo y atendiendo a las desviaciones o condicionantes que pudieran conllevar (Polkinghorne, 1984).

Las motivaciones y marco académico desde el que se planteó la investigación trataron de establecer las dificultades de las TGs en el mercado sanitario. El procedimiento reflexivo sobre el tema de investigación condujo a la consideración de la literatura publicada respecto a la posición en el mercado de estas tecnologías. La literatura analizada estableció diferentes descripciones de factores que condicionar el acceso al mercado de las TGs (Chan & Ginsburg, 2011), indicando que el desarrollo de tecnologías dirigidas a la personalización del diagnóstico y el tratamiento dista mucho de las expectativas creadas tras la finalización del proyecto de secuenciación del Genoma Humano en 2001 (Hamburg & Collins, 2010), a pesar del desarrollo tecnológico que se ha producido en el campo. Sin embargo, el análisis mostró una carencia de conocimiento en profundidad sobre las razones que conducen a la baja implantación de test diagnósticos en el mercado sanitario, en especial atendiendo a los diferentes agentes implicados en el proceso.

Por tanto, la reflexión sobre el abordaje metodológica estableció la necesidad de aportar conocimiento desde el punto de vista de diferentes grupos de interés o *stakeholders* relacionados con el acceso al mercado de estas tecnologías, atendiendo a sus experiencias, para obtener una visión más completa del fenómeno planteado. Por el contrario, la investigación no planteó abordar el análisis de las relaciones causales directas, sino la descripción de los factores de influencia desde un punto de vista directo. En consecuencia, los objetivos metodológicos se alinea con los presupuestos descritos por la fenomenología (Jones, 2001), en concreto con los procedimientos establecidos por la fenomenología pura. La decisión sobre la corriente fenomenológica quedó reforzada por las características del investigador. Las

bases académicas y la experiencia profesional del investigador pudieron favorecer el análisis en las diferentes fases de la investigación, especialmente durante la interpretación de las posiciones de los participantes.

#### **4.1.6. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y SELECCIÓN DE PARTICIPANTES.**

El estudio quedó delimitado a la Comunidad Autónoma Vasca, también conocida como Euskadi. El territorio se encuentra sito en la cornisa cantábrica de la península ibérica, en el extremo nororiental de la franja cantábrica. Lindando al norte con el mar cantábrico y Francia, al sur con la comunidad de La Rioja, Este con la Comunidad Foral de Navarra y al Oeste con la Comunidad de Cantabria y la Comunidad de Castilla y León. La constituyen tres territorios históricos, Araba, Bizkaia y Gipuzkoa, agrupando a 251 municipios. Su extensión corresponde a 7.234 km<sup>2</sup>, con una población total de 2.172.877 habitantes distribuidos como: 320.032 habitantes en Araba, 1.144.214 habitantes en Bizkaia y 708.631 habitantes en Gipuzkoa (Eustat, 2014). Además, la capacidad de autogestión otorgada en el Estatuto de Autonomía (BOE núm. 306, 1979) otorgan al Gobierno Autonómico la capacidad de gestión sobre el servicio sanitario público y universal, denominado Osakidetza, así como competencias en industria e innovación.

Los procesos de reconversión producidos en el territorio tras la crisis de los años 70, derivados de la crisis del petróleo (1973) y el cambio político sufrido en España constituyendo un estado de las autonomías que otorga competencias de autogestión en derivadas áreas (BOE núm. 311, 1978), han permitido el desarrollo y conversión industrial gracias a diferentes agencias de promoción autonómicas, destacando entre ellas a SPRI<sup>4</sup> o EVE<sup>5</sup>. Al mismo tiempo que se promueve una estructura organizativa sectorial basada en clústeres (Lopez, 2008) que permite el desarrollo diferenciado de sectores. Al mismo tiempo también se constituye la creación de centros tecnológicos, que junto con el desarrollo de la capacidad investigadora de la universidad y diversos centros de investigación establecen las bases para el desarrollo, entre otros, del sector biotecnológico, a pesar de que Euskadi no ha tenido una tradición biotecnológica, esta etapa de desarrollo ha entendido prioritario el desarrollo del sector, a través del desarrollo de los diferentes planes de Ciencia, Tecnología y Sociedad desarrollados por el Gobierno Vasco (Lizartza, 2009). En la actualidad, el sector biotecnológico constituye una parte significativa de las estrategias de investigación y desarrollo, alineadas los objetivos establecidos desde la Comisión Europea en la estrategia “Horizonte 2020” y las Prioridades Estratégicas de Especialización de Euskadi RIS3. Contando con una total de 70 empresas que

---

<sup>4</sup> Sociedad para la Promoción y Reconversión Industrial / Industri Sustapenerako eta Birmoldaketarako Elkarte, SPRI. Agencia constituida por el Gobierno Vasco en 1981 con el fin de ofrecer ayuda y servicios a la red de empresas vascas. A su vez es la principal agencia dedicada al impulso de nuevos proyectos empresariales mediante el aporte de medios tecnológicos, procesos de internacionalización e impulso de mecanismos de capital riesgo.

<sup>5</sup> Ente Vasco de la Energía (EVE). En 1982 se impulsa el ente con el fin de impulsar estrategias y establecer las líneas estratégicas para hacer frente a las necesidades energéticas existentes en el País Vasco. El fin de las estrategias generadas están dirigidas a la mejora de la calidad de vida y la conservación del medio natural.



generan empleo para un total de 1.480 personas para desarrollar su actividad. Este sector industrial logra una facturación de 305 millones de euros (Biobasque, 2015).

Sin embargo, el sector biotecnológico presenta una mayor presencia en el estado español, alcanzando un total de 2.831 empresas que declaran como actividad principal las relacionadas con la biotecnología, de las cuales 554 afirman tener la biotecnología como actividad exclusiva. Acumulando una cifra de negocio de aproximadamente 95.152 millones de euros y generando un empleo de 167.733 personas. De toda la actividad relativa a áreas biotecnológicas cabe destacar la correspondencia del 22,6% de la actividad a áreas relacionadas con la salud humana (ASEBIO, 2015).

La delimitación de la investigación estableció las unidades de análisis, casos o partes de la vida social que se consideraron analizar en el contexto territorial. Así, una unidad de análisis correspondió con aquellos elementos clave necesarios para desarrollar la investigación, individuos, grupos u organizaciones, que debieron determinarse y delimitarse en las fases iniciales de la investigación (Cavana et al., 2001; Neuman, 2010). Las unidades de análisis son la clave para desarrollar los conceptos de medida, su observación y constituyen los datos de análisis (Neuman, 2010). Al mismo tiempo, las unidades de análisis deben estar delimitadas en espacio, tiempo y conceptualización del problema abordado desde el punto de vista fenomenológico (Stake, 2010). La selección de los diferentes informantes queda establecida por los límites del fenómeno estudiado, al igual que el conjunto de métodos de investigación (Hycner, 1985). Desde el punto de vista de la fenomenología un único informante es suficiente para poder abordar la descripción y explicación de un fenómeno (Dukes, 1984). Sin embargo, las dificultades que implican el proceso de *bracketing* y la obtención de la esencia de un problema con un único participante dan lugar a la necesidad de incrementar las fuentes de datos informantes. La investigación trató de buscar diferentes interlocutores con la capacidad de aportar y contrastar información sobre la situación de las TGs en Euskadi desde una perspectiva práctica en su condición de expertos, atendiendo a su actividad profesional.

La investigación estableció que las unidades de análisis debían corresponder a individuos que mantuviesen relación con las diferentes fases de desarrollo, transferencia al producto final, implantación y uso clínico de la tecnología. Por lo tanto, la muestra debía lograr proyectar y generalizar su punto de vista sobre el suceso sobre el conjunto de la población implicada en el fenómeno estudiado. La selección de participantes desde un posicionamiento fenomenológico sigue métodos no probabilísticos al igual que el conjunto de las metodologías cualitativas. La selección no busca en estos procesos una representación estadística del fenómeno estudiado sino obtener informantes que puedan aportar datos útiles y relevantes para la investigación (Neuman, 2010).

Para poder lograr una descripción adecuada de la situación de las TGs se estimaron participantes pertenecientes a cinco *stakeholder* involucrados en el desarrollo, comercialización e implantación de las TGs (Industria, Administración Sanitaria, Clínica, Laboratorio clínico e Investigación). La descripción de participantes y *stakeholders* se recoge en

la Tabla 14. La decisión de estructurar y seleccionar los cinco *stakeholders* se estableció en función a la capacidad del mismo sobre las TGs.

*Tabla 14. Relación de participantes en la investigación cualitativa.*

<b>Stakeholders</b>	<b>Institución</b>	<b>Número de participante</b>
Industria Biotecnológica	Owl Metabolomics	Participante 1.
	Progenika	Participante 2.
	Roche	Participantes 3 y 4.
	Mondragón Health	Participante 5.
Administración / Gestión Sanitaria	Servicio Vasco de Salud	Participante 6.
	Donostia Hospital	Participante 7.
	Policlínica Gipuzkoa	Participante 8.
	DKV Health Insurance	Participante 9.
Sector clínico	Psiquiatría	Participante 10.
	Neurología	Participante 11.
	Oncología	Participante 12.
	Pediatría	Participante 13.
Laboratorios clínicos	Hospital Basurto	Participante 14.
	Hospital Galdakao-Usansolo	Participante 15.
Investigación básica	Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea	Participantes 16 y 17.
	CIC Biogune	Participantes 18 y 19.

La industria biotecnológica constituye el grupo de interés más relevante en el desarrollo e implantación de las TGs en el mercado. Si bien es cierto que la investigación puede desarrollarse en diferentes instituciones y la transferencia puede ser directa al mercado, el verdadero agente para la creación de riqueza respecto al sector lo constituye la industria. El diseño de la investigación seleccionó a representantes de la industria que opera dentro del ámbito de la investigación, Euskadi. La dimensión de las empresas trató de ser variada, así como su consolidación temporal en el mercado, *startups* o empresas consolidadas, y su objetivo empresarial, empresas con productos y líneas de desarrollo propios o empresas enfocadas a buscar nichos de mercado. Las empresas de mayor envergadura operan en el territorio como suministradoras de servicios, manteniendo sus estructuras de producción y decisión fuera de Euskadi. Por el contrario, al cubrir la necesidad de representar empresas donde la producción o sede social se encontrase en el territorio implicaba contar con entidades de menor dimensión.

Los participantes representativos de los órganos de la administración sanitaria aportaron el punto de vista de la decisión administrativa sanitaria. Las decisiones de la gestión sanitaria atienden a criterios más genéricos, sin perjuicio de tener presentes criterios sanitarios en el momento de la toma de decisiones. Al mismo tiempo, la estructura de gestión del territorio estudiado mostro una estructurada en diferentes niveles. Por un lado la diferenciación entre servicios sanitarios públicos y privados (sin atender a las estructuras de concertación mutua). Por otro los diferentes niveles de estructuración dentro del sector público, diferenciando a grandes rasgos, una gestión macro que crea líneas políticas generales y una gestión micro dirigida a la gestión de las unidades hospitalarias. La selección de participantes representó a los dos sectores, público y privado, y a los dos niveles de gestión pública, dirección general del ente sanitario y gestión hospitalaria.

La utilización de las pruebas diagnósticas está condicionada no solo por su utilidad en la práctica clínica sino por el uso que se haga de ellas. Al mismo tiempo, la necesidad de información molecular de las diferentes disciplinas clínicas está condicionada por la acción médica a desarrollar. La red asistencial de Euskadi es muy variada respecto a los grupos de población a los que ofrece servicio y las especialidades cubiertas por cada centro. Sin embargo, el reclutamiento de participantes dentro del grupo de clínicos respondió a la representación de las especialidades en contacto con las TGs y no a los centros asistenciales. Por esa razón se optó por especialidades en las que el desarrollo de las TGs es relevante.

El desarrollo de la genética ha impulsado la creación de unidades específicas en los centros sanitarios, tanto a nivel clínico como en los laboratorios hospitalarios. Sin embargo, a pesar del surgimiento de departamentos específicos en el campo de la genética, en muchas ocasiones siguen siendo responsabilidad de los laboratorios clínicos, en las áreas bioquímicas o de patología, responsables de la gestión e implantación de estas tecnologías. Por tanto, la selección seleccionó representantes de los laboratorios clínicos de modo genérico y participantes implicados directamente con el análisis genético.

Finalmente, la selección de participantes tuvo en cuenta el campo de la investigación de las TGs. El campo de la genética constituye un área de la ciencia emergente con un rápido desarrollo, donde la transferencia de conocimiento y productos al mercado está directamente relacionada con la investigación. En consecuencia, el diseño de la investigación tuvo en consideración que los factores que afectan a la situación de las TGs en el mercado tenían relación con su origen y desarrollo científico, debiendo incluirlos en la investigación.

Si bien es cierto que el número de participantes varía en función del tipo de estudios y los objetivos perseguidos en el mismo, el estudio determinó un mínimo de 2 participantes por *stakeholder*, cantidad mínima que permitía ofrecer un contraste entre las unidades informantes de los diferentes *stakeholders* y constituía un elemento de validación. De este modo se estableció una variedad contrastada de testimonios sobre el fenómeno (Polkinghorne, 1984; van Manen, 1990). El conjunto total de participantes entrevistados fue de 19 testimonios. Una muestra considerada suficiente para comprender el fenómeno. Si bien

(Creswell, 1998) como la muestra necesaria para abordar un análisis fenomenológico una unidad superior a diez participantes, más allá de las directrices de (Dukes, 1984), un único participante. La recopilación de muestras superiores constituyen un elemento que permite la triangulación de los datos y favorecen la validación de la información lograda a través de la convergencia de las conclusiones provenientes de aportaciones diversas (Arksey & Knight, 1999; Holloway, 1997).

#### **4.1.7. RECOGIDA DE DATOS.**

La recogida de datos en el contexto de las investigaciones cualitativas, en concreto la investigación fenomenológica, requiere un entorno de seguridad y confianza, a fin de que los participantes puedan abrirse y ofrecer la mayor cantidad de datos posibles. De igual modo, debe garantizar la confianza sobre el proceso llevado cabo a lo largo de toda la investigación. El investigador debe tener presente que la recogida de datos se produce en un entorno de intimidad en el que se desarrolla una conversación, donde la posibilidad de obtención de datos relevantes está condicionada por la confianza mutua generada (Polkinghorne, 1984). Por lo tanto, este tipo de investigaciones constituyen una relación entre investigador y el sujeto participante, que permiten trasladar la información aportada por el participante gracias a la relación interpersonal establecida.

El procedimiento más adecuado para la recogida de datos en la investigación fenomenológica se establece la entrevista, siendo el lenguaje el elemento de transmisión de la información. Las entrevistas ofrecen información sobre los procesos causales locales, los contextos concretos en los que se desarrollan y el significado de dichos contextos para los *stakeholders* (Maxwell, 2012; Miles & Huberman, 1994).

Durante el proceso de recogida de datos los participantes responden a preguntas relacionadas con el fenómeno y estableciendo un diálogo razonado, una discusión del participante consigo mismo. Para ello el investigador debe limitar el número de preguntas directas y cerradas, incluso debe eliminadas del proceso de discusión (Koch, 1996). Las preguntas cerradas tienen que ser sustituidas por preguntas que favorezcan la reflexión del participante y la explicación de las razones que dan lugar a su posicionamiento. Sin embargo, el proceso no consiste en una simulación de la experiencia vivida, corresponde con un discurso razonado que explique porque se toma una posición ante la propia experiencia vivida. La recogida de datos atendiendo a este proceso conduce a que las entrevistas sean prolongadas, extensas y permitan al investigador comprender la construcción mental establecida por el participante sobre el fenómeno (Dukes, 1984). Las entrevistas exigen dejar hablar al participante para poder entenderle. Sin embargo, la interacción del investigador con el participante a lo largo de la entrevista no debe conducir a una discusión entre las posiciones de ambos. Aunque la posición del investigador incite al participante y le ayude mediante preguntas incisivas y auxiliares a construir un discurso razonado, rechazando respuestas simples. El entrevistador debe escuchar y mantenerse al margen respecto a las sobre el fenómeno (Creswell, 1998) pero

es interesante intervenir en el papel de “abogado del diablo”, discrepando con el entrevistado para que esté amplíe y extienda su argumento (Weiss, 1994).

El modelo de entrevista seguido para la recogida de datos fue la entrevista semi-estructurada porque permitió establecer un diálogo entre investigador e informante siguiendo la estructura de las preguntas de investigación. Al mismo tiempo, la estructura semi-abierta de la entrevista permitía modificar el sentido de las preguntas en función de la evolución de la dinámica de la entrevista, pudiendo dirigirla hacia los aspectos más interesantes (Smith, Osborn, & Smith, 2003). A lo largo de la entrevista también se trató de construir un discurso que informase más allá de lo expresado con la palabra, pudiendo entender el lenguaje no verbal y logrando “leer entre líneas” (Weiss, 1998). El procedimiento de recogida de datos persiguió entender el lenguaje de los informantes en toda la extensión de su expresión, porque las gestualidades o el lenguaje no verbal pudieron ofrecer información relevante para la comprensión de las expresiones verbalizadas (van Manen, 1990). Sin embargo, la fuente principal de información buscada para la investigación fue la expresión verbal de las vivencias de los participantes. Además, la necesidad de controlar las desviaciones que pudieran producirse por parte de la interpretación del investigador impulsó tratar de lograr la máxima información posible de modo verbal. Con dicho objetivo, se desarrolló un protocolo que cubriese la variedad más amplia de situaciones para mantener un discurso participante con el interlocutor (Spradley, 1980). Por esa razón, las entrevistas fueron guiadas a través de un protocolo que permitió desarrollar un discurso razonado y dentro de cierta estructura por parte de los entrevistados (Maxwell, 2012; Miles & Huberman, 1994). La función del guion fue mantener una estructura que ordenada que permitiese ahondar en la comprensión de la subjetividad de los participantes (Latorre, 1996; Smith, 1999), tratando de comprender la posición sobre la situación y los problemas que de acceso al mercado de las TGs construida desde su subjetividad.

El protocolo se constituyó con un conjunto de nueve preguntas principales al que precedía un bloque de preguntas dirigidas a la toma de contacto con los diferentes interlocutores, iniciando una mínima relación de confianza y situando al participante dentro de un contexto. Las preguntas principales fueron desarrolladas mediante baterías de sub-preguntas que permitían controlar la construcción del discurso del participante. Manteniendo un discurso hilado, evitando las respuestas directas y no razonadas. La construcción de preguntas auxiliares persiguió ayudar al investigador a contraponer las opiniones del participante para generar una discusión consigo mismo y permitirle verbalizar las expresiones que pudieran inducir a conclusiones parciales. El protocolo utilizado queda recogido en el **ANEXO III.**

El proceso de recogida de datos incluyó la solicitud del consentimiento informado sobre el uso de la información recogida (Holloway, 1997; Kvale, 1996), siguiendo el modelo descrito por (Groenewald, 2004). La solicitud de consentimiento informado tuvo en cuenta la información a los participantes de los objetivos y procedimiento que se llevarían a cabo para realizar la investigación. Se solicitó a todos los interlocutores su participación voluntaria en el proyecto de investigación y la posibilidad de grabar la entrevista realizada para poder disponer de las

declaraciones realizadas. En consecuencia, los participantes fueron consultados sobre su autorización para la inclusión de los datos recogidos en el proyecto de investigación y la posibilidad de hacer uso de sus declaraciones. Finalmente, los participantes fueron consultados sobre la necesidad de mantener confidencialidad sobre su identidad una vez habían autorizado hacer uso de las declaraciones aportadas. Sin embargo, todos los participantes accedieron a la posibilidad de hacer uso de sus declaraciones de modo público. No obstante, a lo largo de la investigación se tuvieron en cuenta mecanismos para la protección de la confidencialidad de los participantes (Kvale, 1996).

El proceso de reclutamiento requiere informar sobre determinados aspectos de la investigación en los que van a participar. Sin embargo, debe mantenerse un equilibrio entre la información ofrecida para ayudar a reclutar al participante y revelar datos que podrían llegar a predisponer a los participantes respecto de sus razonamientos futuros (Bailey, 2006). A lo largo del proceso de reclutamiento se limitó al máximo la información aportada por considerar que pudiera ser muy contraproducente para el desarrollo de las entrevistas.

Las entrevistas se realizaron a lo largo de dos etapas, cubriendo un período total de tiempo de dos meses, situado entre finales de 2012 y principios de 2013. Los datos fueron recogidos en grabaciones con la autorización de los participantes (Arksey & Knight, 1999; Bailey, 2006) y fueron grabadas en formato digital MP3, permitiendo el control del almacenamiento informático. Las grabaciones fueron codificadas, incluyendo en el código la identificación del participante, el *stakeholder* al que pertenecían y la fecha de grabación. Al mismo tiempo se le asignó un número de participante correlativo que permitía su identificación única a lo largo del proceso de análisis.

El audio de las entrevistas fue transcrito por el investigador y recogió la literalidad de las expresiones manifestadas por los informantes. La transcripción también reprodujo la gestualidad de todas aquellas expresiones no verbales, así como los silencios significantes que pudieran haberse producido a lo largo de la entrevista y poder ser tenidos en cuenta durante el análisis. Los elementos no verbales fueron completados con las notas de campo.

El proceso de transcripción se realizó de modo casi simultáneo a la recogida de datos, permitiendo una perspectiva dinámica sobre el trabajo de campo e incidiendo sobre algunos aspectos concretos en el proceso de recogida de datos (Miles & Huberman, 1994).

El trabajo de campo también tuvo presentes cuestiones prácticas sobre la posibilidad de fallos del sistema de grabación (Easton, McComish, & Greenberg, 2000; Maxwell, 2012). Por lo que para minimizar la posibilidad de errores y paliar su efecto en caso de ocurrir, se controló en todo momento el estado del sistema de grabación. Además, tras finalizar la entrevista se comprobó el correcto funcionamiento y resultado del sistema de grabación para que, en caso de fallo e imposibilidad de volver a acceder al participante, pudieran recuperarse las ideas principales con la información recordada por el investigador.

Durante el proceso, también se recogieron notas de campo al mismo tiempo que se realizaba la entrevista, a fin de recordar con la máxima verosimilitud la información aportada y

minimizar la pérdida de información (Lofland & Lofland, 2006) y que constituyen un nuevo elemento para la valoración de las aportaciones de los participantes y no como fuente de datos propiamente dichas (Morgan, 1996). El trabajo de campo no sufrió percances en ningún momento y las precauciones tomadas sirvieron de material suplementario a las declaraciones grabadas durante las entrevistas.

#### **4.1.8. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS.**

El análisis cualitativo puede llegar a considerarse como un proceso posterior a la obtención de los datos. Sin el análisis de datos cualitativos debe desarrollarse de modo simultáneo a la obtención de los datos y una vez finalizada esa fase (Maxwell, 2012).

El objetivo de los resultados de una investigación desde la perspectiva fenomenológica consiste en exponer las estructuras particulares e invariantes de los participantes que describen un fenómeno. Sin embargo, debido a que se trata de un proceso de extracción de ideas en el que el investigador es un agente que condiciona los resultados no se pueden hacer aseveraciones globales. La teorización general de las conclusiones logradas requiere estudios empíricos posteriores que permitan la generalización de las conclusiones logradas (Dukes, 1984).

El análisis fenomenológico puede conllevar multitud de vías diferentes. Entre ellos pueden destacar el juicio emitido por expertos sobre el análisis realizado por el investigador sobre un fenómeno constituye un mecanismo de análisis. La asunción de las opiniones de expertos como referencia sobre el fenómeno estudiado otorga validez a las opiniones emitidas durante el proceso de revisión. El procedimiento requiere de mecanismos cíclicos de la revisión y replanteamiento sobre los resultados parciales del análisis (Groenewald, 2004). El análisis también puede establecerse como un mecanismo de *feed-back* con los participantes. El proceso implica remitir a los participantes del resultado del análisis señalando las conclusiones relevantes y sometiéndolas a discusión. El mecanismo de análisis cíclico persigue una validación de la información recuperada durante la recogida de datos, incluyendo el análisis las discrepancias y los acuerdos sobre la información aportada (Colaizzi, 1978).

Finalmente, puede establecerse el método de análisis el descrito por (Giorgi, 1985) donde el análisis realizado por el investigador es prioritario. Durante el procedimiento las descripciones de todos los participantes son tenidas en cuenta en su conjunto para poder obtener una idea conjunta y poder ofrecer sentido al fenómeno mediante sus conclusiones. El método persigue la búsqueda del conocimiento a través de un proceso estructurado y predeterminado que en todo momento esta conducido o condicionado por los datos. Por lo tanto, el método de análisis requiere de análisis de síntesis iterativos de los diferentes resultados que constituyen progresivamente en un relato conjunto. La finalidad del método conduce a comprender la experiencia desarrollando posiciones integradas como un resumen conjunto y global de las aportaciones de todos los participantes. El método establece el riesgo de establecer categorizaciones definitiva de los datos de modo prematuro porque puede conllevar la pérdida

de información y la alteración de los resultados del análisis (Bentz & Shapiro, 1998). De modo práctico, la definición de un sistema de categorización provisional facilita la determinación de las ideas principales del proceso. La categorización provisional puede modificarse durante el proceso de análisis evolucionando progresivamente, como se realizó en el análisis de esta investigación. La recogida de datos y el análisis se establece como un procedimiento iterativo y simultáneo hasta lograr la saturación de la información aportada, como se indicó con anterioridad. El final del proceso se estableció a través de dos situaciones, el acceso a participantes que representasen a un *stakeholder* concreto o por la emergencia de un conjunto de ideas-respuesta reiterativas y la previsión de que la inclusión de nuevos participantes no condujera a una mejor comprensión del fenómeno (Sandelowski, 1986).

Debido a la relevancia de la posición del investigador en el método planteado por (Giorgi, 1985) a lo largo del análisis debe tratarse de minimizar el posible efecto de la posición filosófica del investigador. Con tal objetivo, en la investigación desarrollada el análisis exploró la literalidad de los textos emanados de la transcripción de los testimonios ofrecidos por los participantes y no se abordó la interpretación de su intencionalidad, propia de la hermenéutica. No obstante, el *background* del investigador permitió entender en mayor profundidad las apreciaciones realizadas por los participantes, llegando a comprender matices y expresiones propias del lenguaje de cada *stakeholder* (Smith, 1999).

De modo práctico la investigación abordó el procedimiento secuencial establecido por (Groenewald, 2004) para el análisis en una investigación fenomenológica, *bracketing* o reducción fenomenológica, determinación de unidades lógicas, agrupación de ideas por áreas, resúmenes y creación de un relato. El procedimiento de (Groenewald, 2004) se aplicó conjuntamente con los procedimientos descritos por (Miles & Huberman, 1994) para el análisis de datos cualitativos.

El *bracketing* o *reducción fenomenológica* constituye el paso inicial dentro del procedimiento analítico, definido desde la constitución de la filosofía. El *bracketing* corresponde con la extracción de elementos conceptualmente aislados, su codificación y la posterior comparación con los elementos obtenidos a través de otros informantes (Miles & Huberman, 1994). No obstante, la aplicación de métodos para dividir y sintetizar las ideas que definen el fenómeno constituyen un elemento pernicioso para el proceso fenomenológico desde el punto de vista de autores como (Hycner, 1985). La posición se fundamenta en que en multitud de ocasiones el *bracketing* conlleva no solo la separación de expresiones verbales sino también de ideas que constituyen un conjunto. En consecuencia, se establece que el análisis de las expresiones de los participantes debe entenderse como un proceso continuo y exige el análisis de las aportaciones de los participantes como una unidad indivisible (Hycner, 1985) y no como elementos sintácticos independientes.

El análisis también puede ser entendido como un proceso sistemático con la finalidad de extraer las ideas centrales y las relaciones que explican el fenómeno (Coffey & Atkinson, 1996). Para ello, el análisis debe habilitar diferentes procedimientos que garanticen la integridad de las ideas. Sin embargo, el análisis no corresponde con la definición de un modelo a partir de un



solo caso y la aplicación de un proceso iterativo mediante el cual comprobar la adecuación del modelo definido (Dukes, 1984). Los mecanismos de análisis fenomenológico pueden ser variados. El sentido del *bracketing* va más allá de la fragmentación del texto en unidades diferentes, la división trata de lograr ideas diferenciales desde el punto de vista del investigador, pero atendiendo a un marco holístico del fenómeno mediante la información aportada por los participantes. El concepto holístico del procedimiento fue denominado por Husserl como "Gestalt" (Holloway, 1997; Hycner, 1985). El proceso difiere del concepto de reduccionismo cuantitativo de la información obtenida sobre el fenómeno (Hycner, 1985) y trata de logrando la síntesis de la información mientras que recoge todos los matices explicativos aunque pudieran diferir en su significado.

La reducción fenomenológica debe dirigirse hacia la recuperación de los unidades de información que realmente aporten sentido (Fouche, 1993; Hycner, 1985). Por esta razón, las presuposiciones del investigador y sus conceptualización teóricas no pueden interferir sobre la información recuperada del universo construido por los informantes (Creswell, 1998; Moustakas, 1994), requiriendo es especial cuidado sobre la objetividad del investigador durante el proceso (Lauer, 1965). A lo largo de la investigación, el *bracketing* se realizó sobre los transcritos de las informaciones de los participantes y se ayudó de las notas de campo sobre las percepciones del entrevistador para completar aquellas expresiones que pudieran no haber sido explicitadas.

Una vez finalizado el proceso de *bracketing* se establecen las unidades lógicas en las que se agrupan las unidades diferenciadas mediante la reducción fenomenológica. La determinación de las unidades lógicas de información constituyen un procedimiento muy relevante desde el punto de vista fenomenológico porque establece las ideas aisladas que explican y definen el fenómeno (Holloway, 1997; Hycner, 1985; Miles & Huberman, 1994). El proceso requiere una valoración objetiva, debe evitar la interferencia de los posicionamientos propios del investigador y la información redundante (Moustakas, 1994). Los elementos que establecen una unidad de información son la presencia y repetición de un concepto a lo largo de los diferentes textos aportados.

Una vez establecidas las diferentes unidades de información significativa debe extraerse el sentido de las ideas desde un punto de vista holístico, explicando el conjunto del fenómeno desde el punto de vista del participante analizado (Hycner, 1985). La convergencia de las unidades lógicas que comparten sentido dan lugar a grupos diferenciados (Creswell, 1998; Moustakas, 1994). El procedimiento requiere crear temas en los que se agrupan las diferentes unidades lógicas convergentes. Tanto (Holloway, 1997) como (Hycner, 1985) recomiendan mantener contacto con el total de la información para evitar la información durante el proceso redundante y crear grupos lógicos.

La organización de las ideas y las unidades significantes que las sustentan deben ser mapeadas de modo que permitan comenzar a establecer un relato que describa y explique el fenómeno estudiado. El desarrollo de mapas gráficos sobre las diferentes unidades lógicas derivadas de las aportaciones del total de los participantes y su agrupación en temas diferenciados se llevó

a cabo mediante soporte informático. Si bien en un primer momento se apto por el uso de software específico para el análisis cualitativo como Atlas o Nvivo (Kelle & Bird, 1995), con posterioridad se optó por el manejo de software genérico como Mindmanager, Excel o Word debido a una mayor flexibilidad para el uso de la información.

Groenewald (2004) establece un paso importante el resumen de los testimonios con el fin de recoger la información relevante aportada y que permitan un acercamiento rápido al conjunto de su aportación más allá de la extracción de sus ideas. Por lo tanto, el resumen individual de cada entrevista constituye un proceso de recogida de ideas que dan lugar a una visión holística del proceso por parte de cada participante. La reconstrucción de la experiencia es un mecanismo que se realiza con independencia del protocolo de recogida y análisis empleados. Y el final del proceso pretende lograr la comprensión de un fenómeno de modo particular, en un período de tiempo concreto y atendiendo a unas características específicas que definen al participante (Hycner, 1985). El investigador debe corroborar que el sentido de los resultados capturados mediante el análisis es acorde con lo expresado por el interlocutor. De este modo, el proceso de resumen se realizó revisando cada una de las entrevistas y volviendo a compararlas con los brutos logrados, generando un test de validación.

Una vez finalizados los procesos anteriores con el conjunto de participantes se procede a la extracción de unidades de información comunes, teniendo presentes todas las variaciones que pudieran darse entre participantes (Hycner, 1985). La unión de idean no implica obtener el mínimo común denominador, por el contrario, las ideas contrapuestas en cada unidad lógica deben tenerse presente y no pueden desecharse porque su frecuencia sea baja o excepcional (Maxwell, 2012; Miles & Huberman, 1994). La información constituida como un conjunto de expresiones que explica y describe un fenómeno (Hycner, 1985; Moustakas, 1994) se transforman en un discurso dirigido al campo científico (Sadala & Adorno, 2002). La fortaleza del discurso resultante reside, por su parte, en la posibilidad de ser extendido a experiencias similares (Dukes, 1984).

#### **4.1.9. VALIDACIÓN.**

La investigación debe establecer criterios que determinen la coherencia del proceso y los resultados obtenidos. Para ello, a lo largo de la investigación se extrajeron las ideas y las unidades de información en base a la comprensión lógica de la información, tratando de comprender al punto de vista de los participantes (Mouton & Marais, 1990). La utilización conjunta de las grabaciones de las entrevistas y las transcripciones conllevaron a un mayor acercamiento respecto al punto de vista de los diferentes participantes. La inclusión de diferentes *stakeholder* representados por varios participantes sirvió de mecanismo de triangulación de datos y la validación de la información de modo objetivo.

## **4.2. ENFOQUE FILOSÓFICO EXPLICATIVO.**

La aproximación metodológica cualitativa basada en un enfoque filosófico explicativo se estableció mediante una evaluación económica. La carga económica que provoca la inclusión de una nueva tecnología en la práctica clínica constituye un criterio objetivo que afectan a la toma de decisiones. Por lo tanto, la investigación planteó el estudio de un test multigénico (Oncotype Dx®) como un caso particular de la relevancia de los criterios económicos en la toma de decisión. El análisis económico se estableció sobre el Sistema Vasco de Salud – Osakidetza, con la finalidad de ofrecer elementos de decisión para mantener el test multigénico en la cartera de servicios del sistema de salud, puesto que la tecnología ya estaba incluida en cartera. El análisis permitió analizar económicamente la inclusión de la tecnología con los datos reales producidos por la intervención sanitaria (Sculpher et al., 1997).

El test genómico seleccionado no disponía de evaluaciones específicas de evaluación respecto al entorno económico considerado y bajo las características del sistema sanitario vasco. No obstante, existían diversos estudios económicos y análisis coste-efectividad respecto al test, realizados con anterioridad a su inclusión en la cartera de servicios pero realizado respecto a las condiciones de diferentes sistemas sanitarios. La evaluación se estableció mediante dos tipos de análisis económico, el análisis del impacto presupuestario (AIP) y la evaluación coste-efectividad (ACE). A pesar de que cada uno de los análisis se establecieron a través de metodologías y enfoques particulares el esquema procedimental conjunto siguió la propuesta para la conceptualización de la modelización de las evaluaciones económicas propuesto por Squires (Squires et al., 2016).

### **4.2.1. IDENTIFICACIÓN DE *STAKEHOLDERS* Y FUENTES DE DATOS.**

La evaluación se realizó en el contexto de la Comunidad Autónoma Vasca, Euskadi, cuyas características fueron descritas con anterioridad en el contexto de enfoque filosófico interpretativo. En el contexto del territorio analizado la cobertura sanitaria en materia de patología mamaria está cubierta por la red de centros hospitalarios pertenecientes a la estructura sanitaria pública (Osakidetza) así como por 1 centro de referencia (Onkologikoa) de la red sanitaria privada, que colabora en el programa público sobre cáncer mamario. El cáncer de mama es una enfermedad que no es exclusiva de las mujeres, sin embargo, se ha constatado que la incidencia sobre población masculina es muy inferior. Así, la población total en el territorio en el período 2012 – 2015 fue de 2,2 millones de individuos ( $\sigma=4311,15$ ) de los cuales la población femenina correspondió con una media de 1.1 millones ( $\sigma= 829,56$ ).

El test multigénico fue incorporado a la práctica clínica habitual mediante criterios de uso unificados a todos las unidades de oncología en septiembre de 2012. Así, la evaluación económica se estableció en el período comprendido entre la incorporación de los criterios unificados, septiembre de 2012, y septiembre de 2015 con el objetivo de lograr un período de análisis de 3 años completos de datos. A pesar de que la red de centros asistenciales en

oncología mamaria es superior, se planteó la posibilidad de establecer un estudio en colaboración entre 3 centros de referencia de la red de Osakidetza y un centro privado. Los hospitales participantes fueron el Hospital Universitario Araba (HUA), Hospital Universitario Basurto (HUB), Hospital Universitario Donostia (HUD) y Onkologikoa. El estudio recogió los datos de un total de 401 pacientes tratados por todos los servicios de oncología médica de cada centro en el período establecido y analizados con el test multigénico Oncotype Dx®, con la distribución por centro recogida en al Tabla 15.

*Tabla 15. Distribución de pacientes con CM de los hospitales participantes.*

HUA	HUB	HUB	Onkologikoa
105	131	116	49

La inclusión de los pacientes como candidatos a ser analizados con el test multigénico varió desde el primer contacto piloto con la red de salud de Euskadi y su definición final. Sería en septiembre de 2012 cuando además de extender el uso del test a la cartera sanitaria general se establecieron los criterios definitivos sobre la inclusión de pacientes para su análisis con Oncotype Dx®. Los criterios de inclusión se establecieron de acorde a la opinión de un panel de expertos consultados para ello.

Los criterios de inclusión determinaron que los pacientes debían presentar como características generales CM localizado, RH (+), HER2/neu (-) y ser N0 o N1mi. Del mismo modo también variaron las características específicas respecto al tamaño del tumor. Los tumores T1a-b (tumores superiores a 1 mm pero menores o iguales a 10 mm) fueron evaluados con el test de recurrencia si se presentaban dos de las tres condiciones siguientes, el grado histológico del tumor (GH) era igual a III, el indicador de la tasa de crecimiento celular Ki67 $\geq$ 14% o se presenta infiltración vaso-linfática. Los tumores Tc (tumores superiores a 10mm pero inferiores o iguales a 20 mm) serían analizados en su totalidad excepto aquellos que presentasen GHI y Ki67<14%. Finalmente, los tumores T2 (mayores a 20 mm pero inferiores o iguales a 50 mm) serían analizados a excepción de los GHIII. En la tabla 2 se indican los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron excluidos del procedimiento analítico en aquellos casos en los que se manifestasen razones clínicas relacionadas con la existencia de comorbilidades que hiciesen improcedente el tratamiento adyuvante con quimioterapia. Del mismo modo, tampoco se realizó el test cuando hubiese una negativa expresa de los pacientes para someterse al test o se manifestase un rechazo a someterse a la quimioterapia adyuvante.

#### 4.2.1.1. PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO PARA EL ACCESO A LOS DATOS.

La utilización de datos sanitarios de carácter personal está sujeta a diversa legislación que obliga a la previa autorización por parte de los diferentes Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de cualquier ensayo clínico o análisis que hagan uso de datos sanitarios. Si bien el

mayor peso normativo está sustentado sobre aquellos ensayos que implican el uso de muestras biológicas, los estudios con datos clínicos retrospectivos también deben tramitar la autorización pertinente del CEIC. Si bien el desarrollo normativo sobre autorización de ensayos clínicos y comités éticos es muy diversa, la normativa general que ampara su estructura está basado en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El equipo multicéntrico solicitó y obtuvo autorización para el desarrollo del estudio retrospectivo por parte del CEIC de Euskadi. La autorización emitida por el CEIC queda recogida en el ANEXO IV. Para lograr la autorización se establecieron condiciones para garantizar el anonimato de los pacientes y hacer uso solo de los datos clínicos sin posibilidad de relación cruzada. Así, la base de datos sobre pacientes con CM en estadio temprano se elaboró por los clínicos de los diferentes hospitales, con datos anonimizados. Por lo tanto, en la base de datos no constaron CIC, nombre, número de historia o ninguna otra información que pudiera identificar a los pacientes. Además, el desarrollo del estudio no requirió la solicitud de consentimiento informado adicional a los pacientes, admitiendo como consentimiento válido el emitido para realizar y hacer uso de los resultados del test, concedido en el momento en que se les realizó el análisis con el test multigénico. La base de datos construida recogió los siguientes datos analíticos y clínicos de los pacientes: Nº de referencia, Pertenencia al Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama, Fecha de Registro, Fecha de Nacimiento, Menopausia, Tipo de cirugía mamaria, Tipo de cirugía axilar, Tamaño del tumor, Ganglios afectados, Grado histológico, Ki-67, Existe infiltración Vascular, Valoración de RE, Valoración de RP, Propuesta Pre-TMG, Régimen quimioterápico Pre-TMG, Score Oncotype Dx®, Riesgo Post-TMG (B-I-A), Propuesta Post-TMG, Tratamiento recibido, Complemento Farmacológico, Existencia de vía central, Toxicidad con ingreso debido a la quimioterapia, Nº de ingresos por toxicidad, Ha existido recurrencia, Fecha de recurrencia, Tipo de recurrencia, Fecha del último contacto y Estado del último contacto.

#### **4.2.2. HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO.**

La práctica clínica ha establecido que las pacientes con CM pueden ser diagnosticadas en cualquiera de los estadios por los que evoluciona la enfermedad. Sin embargo, la implantación de los diferentes programas de detección precoz del cáncer de mama han permitido el diagnóstico en las etapas tempranas de la enfermedad y mejorar su pronóstico (Arrospide et al., 2015). Además, la decisión sobre el tratamiento de pacientes con cáncer en los estadios tempranos para prevenir la recurrencia a lo largo del tiempo es especialmente difícil. El uso de quimioterapia adyuvante sumada al tratamiento de hormonoterapia ha demostrado ser efectivo en la prevención de recurrencias y determina un importante incremento en la supervivencia de los pacientes (Berry et al., 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative

Group (EBCTCG), s. f.). Por esta razón diferentes guías de práctica clínica recomiendan su inclusión en sus pautas terapéuticas (National Comprehensive Cancer Network, 2014). Sin embargo, no todos los casos se benefician en la misma medida de la administración de quimioterapia (Chia, 2005), bien por el bajo riesgo de recurrencia que tienen o porque sus características biológicas son menos sensibles a la quimioterapia (Liu et al., 2014). Por lo tanto, el objetivo de la decisión trató de optimizar el tratamiento adyuvante y administrar la quimioterapia solo a los pacientes que van a obtener un beneficio del mismo, evitando la disminución de la calidad de vida derivada del tratamiento.

La evaluación se estableció sobre el conjunto de pacientes identificados en estadios tempranos de la evolución del CM, RH+, HER2/neu -, pT1-2 NON-1mi MO. Las guías de práctica clínica establecen que la actuación terapéutica sobre estos cánceres debe abordar la resección de los tumores y la radioterapia adyuvante del área mamaria y axilar. Por lo tanto, los procedimientos quirúrgicos y radioterápicos no fueron atendidos durante el desarrollo del modelo conceptual que definía la enfermedad. La historia natural evaluada se estableció a partir del instante en el que finalizó la radioterapia hasta el final del periodo estudiado (AIP) o el final de la vida de las pacientes (ACE). El esquema de la historia natural se establece en la Figura 13.

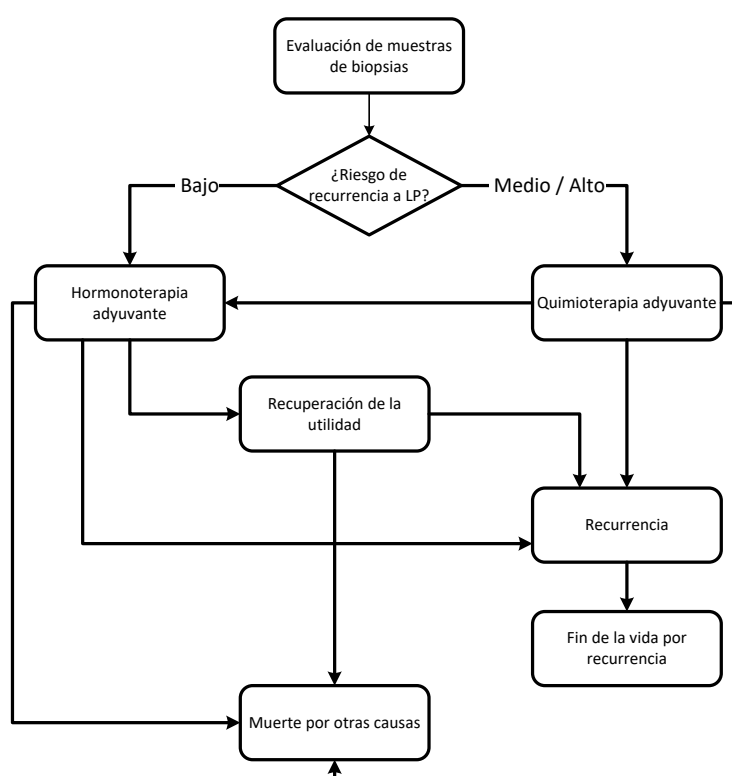


Figura 13. Historia natural del cáncer de mama en estadio temprano, modelo conceptual.

Una vez finalizado el tratamiento quirúrgico y la radioterapia se toma la decisión sobre el tratamiento mediante quimioterapia más hormonoterapia adyuvante o el tratamiento con hormonoterapia. La comparación de tecnologías se establece en el procedimiento para la

toma de decisión sobre el tratamiento adyuvante, diferenciando entre los criterios clásicos o el test multigénico. Los dos procedimientos comparados establecen el riesgo que el paciente presenta de sufrir recurrencia a largo plazo. Si el riesgo de recurrencia es bajo el tratamiento adyuvante será la hormonoterapia, en el resto de los casos el tratamiento será combinado entre quimioterapia y hormonoterapia.

Las quimioterapias cubren un abanico variado de regímenes farmacológicos que condicionan los períodos de tratamiento, tanto parcial (hormonoterapia) como total (quimioterapia + hormonoterapia). Los criterios de uso de cada uno de los regímenes respondieron a las diferentes guías terapéuticas, así como a la práctica clínica habitual de los diferentes servicios. De modo general pudo establecerse que cada ciclo de tratamiento siguió un esquema dividido en un procedimiento de administración de fármacos un día específico en el centro hospitalario, seguido de un período de descanso variable en función del régimen. El periodo de quimioterapia se caracteriza por la disminución de la calidad de vida que provoca sobre los pacientes, tanto por el efecto directo causado por los fármacos como por los efectos secundarios consecuencia del tratamiento. Una vez finalizada la quimioterapia los pacientes iniciaron el mismo protocolo con hormonoterapia seguido por los pacientes cuyo riesgo de recurrencia fue considerado bajo no fueron sometidos a quimioterapia. El marco temporal sobre el que se extendió la hormonoterapia fue de 5 años que dio lugar a una disminución de la calidad de vida de los pacientes, si bien la pérdida de calidad de vida en comparación con la quimioterapia es significativamente inferior. La hormonoterapia es el último de los procedimientos terapéuticos, sin embargo, en la secuencia de la historia natural de los pacientes se establece otro período relevante, la recuperación de la utilidad. La recuperación de la calidad de vida de los pacientes tras finalizar la hormonoterapia se produce de modo progresivo a lo largo de un período de 2 años. El proceso de recuperación de la calidad de vida equiparable a la población general fue tenido en cuenta en el proceso de modelización. Finalizada la recuperación de la utilidad los pacientes recuperan las condiciones normales de vida hasta que se produce un episodio de recurrencia o fallecen por causas ajenas al CM. La recurrencia y muerte por cáncer de mama, así como la muerte por causas ajenas al cáncer se puede producir en cualquier momento del procedimiento de tratamiento. Así, los pacientes pueden recurrir o fallecer por diferentes razones a pesar de estar en un período de tratamiento. La posibilidad de deceso de los pacientes en cualquier instante del tratamiento también fue considerada por el modelo. El modelo conceptual se estableció como base para el desarrollo del AIP y el ACE.

#### **4.2.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VÍAS DE RECURSOS.**

La evaluación económica se estableció a través de la comparación de las dos técnicas utilizada para la toma de decisiones sobre la administración de quimioterapia adyuvante, los criterios histopatológicos clásicos y el test multigénico Oncotype Dx®. Los criterios histopatológicos establecen el riesgo de recurrencia a través de algoritmos de evaluación que estiman rasgos histológicos e histoquímicas del carcinoma. Las características histológicas relacionadas con el

tamaño, el estado patológico de los límites del carcinoma, la extensión vascular del carcinoma, la necrosis del tumor o el grado histológico contribuyen a caracterizar la tipología de tumor considerado. Al mismo tiempo, otro tipo de características histoquímicas como la presencia de receptores de estrógenos o de progesterona o las tasas de crecimiento celular determinadas mediante la fracción en fase S o el Ki-67 contribuyen a los algoritmos predictivos histológicos. Estos últimos determinados habitualmente mediante técnicas inmunohistoquímicas. Por su parte, las técnicas de determinación del riesgo a través del análisis multigénico aportado por Oncotype Dx® están basadas en la estimación a través de algoritmos de riesgo basados en las características genéticas que presentan los pacientes. La diferencia entre ambas intervenciones plantea variaciones en las decisiones sobre el tratamiento adyuvante de las pacientes.

#### **4.2.4. ESTIMACIÓN DE COSTES.**

La estimación de los costes fue planteada desde dos enfoques analíticos. La perspectiva principal se orientó desde la óptica del sistema público de salud, lo que condujo solo a la estimación de los costes derivados del tratamiento clínico de los pacientes afectados por la enfermedad. La dimensión social constituyó la segunda de las aproximaciones consideradas ya que la carga económica que comporta el tratamiento de determinadas enfermedades pueden llegar a representar un importante peso en la economía personal de los pacientes y sus familiares (López Bastida et al., 2010), y en el caso del CM pueden ser diversa naturaleza. La estimación de todos los costes sociales del tratamiento del CM es compleja, tanto por la extensión como por la particular casuística derivada del desarrollo de la enfermedad. A modo de ejemplo pueden citarse los costes derivados de la alopecia causa sobre las pacientes como un efectos secundario de determinadas quimioterapias. La carga psicológica que supone la pérdida del cabello total o transitorio en determinados pacientes suele ser suplida a través de prótesis capilares que implican un coste adicional para los pacientes. Pero la estimación detallada de cada uno de los costes atendiendo a las casuísticas particulares constituye una tarea de difícil abordaje. Por lo tanto, la extensión social de los costes se estableció a través de la estimación de la carga económica causada por la quimioterapia en términos de costes laborales.

La determinación de los costes en ambos enfoques se basó en el consumo de recursos producido por los pacientes al acceder a los diversos servicios de salud y los costes unitarios relativos a los Servicios Vascos de Salud. El cálculo de los costes unitarios se estableció a través de técnicas de micro-costes, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas de los Servicios de Salud Vascos (Theriault et al., 2013). Los datos relativos a los costes de los procedimientos y fármacos necesarios para el cálculo de los costes unitarios fueron recuperados de los sistemas de contabilidad analítica de diferentes servicios hospitalarios y el sistema de clasificación de grupos diagnósticos relacionados (GDR). Del mismo modo, la pérdida de productividad derivada de los períodos de ausencia laboral debido al tratamiento con quimioterapia se estableció en base a los salarios medios recogidos en la Encuesta de



Población Activa referida al año 2014 (INE (Instituto Nacional de Estadística), 2015). El CM afecta principalmente a las mujeres, un colectivo especialmente sometido a condiciones laborales complejas, tanto respecto a las posibilidades de acceso como a los niveles salariales. Aun siendo conscientes de las distorsión que podría suponer la inclusión de salarios medios sobre un colectivo concreto y la suposición que el conjunto de mujeres en edad laboral desarrollasen una actividad profesional remunerada se optó por utilizar datos objetivos y asumir la distorsión respecto a la estructura laboral, sin entrar en el análisis de la casuística individual.

Los costes sanitarios incluyeron todos aquellos procedimientos que abarcan la toma de decisión sobre el tratamiento adyuvante, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes. La evaluación se estableció a través del test multigénico con un coste de 2.620,00 €/test. Por el contrario, el coste de los análisis histoquímicos no se estimó como un coste adicional a los costes de la primera consulta porque son realizados de modo rutinario como parte del protocolo analítico, sea analizado el paciente con test multigénico o no. El coste de las quimioterapias varió en función de los diferentes regímenes aplicados, compuestos por cócteles de fármacos variados. El coste medio de las quimioterapias fue de 2.435,78€ ( $\sigma$ : 830,6) (Tabla 16). El cálculo pormenorizado de cada uno de los costes unitarios queda descrito en el ANEXO V.

#### **4.2.5. ESTIMACIÓN DE UTILIDADES.**

Las utilidades que corresponden con las diferentes etapas por las que transcurre el tratamiento del CM no han sido descritas en la literatura. El procedimiento empleado para su cálculo se determinó como una estimación de la pérdida de utilidad o disutilidad causada por el tratamiento en el que se está incurrido el paciente (Stout et al., 2006). Así, la metodología propuesta por Stout (2006) se establece la estimación de una pérdida de utilidad en función de cada grupo de edad y estado de salud. El detallado procedimiento expuesto por los autores comienza por establecer los pesos de la utilidad de calidad de vida de la población general respecto a cada grupo de edad con relación a la encuesta EuroQol (EQ-5D). La falta de datos específicos respecto a la población vasca condujo a asumir una equiparación con una población equivalente. Un estudio desarrollado sobre población canaria extrapoló la medida de las utilidades sobre calidad de vida a la población general española (Oliva-Moreno, Lopez-Bastida, Worbes-Cerezo, & Serrano-Aguilar, 2010). El análisis fue realizado atendiendo a la auto-percepción sobre la salud manifestada por los individuos consultados en la encuesta de salud poblacional, el cuestionario EQ-5D. Las dimensiones auto-perceptivas analizadas cubrieron aspectos relacionados con la morbilidad, el cuidado personal, las actividades diarias, el malestar o dolor y los trastornos psíquicos como el la ansiedad o la depresión. Las diferentes dimensiones fueron evaluadas mediante una escala de tres niveles.

La combinación de las dimensiones y niveles ofrecidos ofrecía un total de 243 posibles estados de salud que debían ser trasladados a una tarifa o valor de preferencia. En la actualidad existen dos tarifas validadas respecto a España, una basada en una escala visual y la segunda basada

en la compensación temporal. La traslación entre ambos índices no permite una comparación directa pero se han realizado intentos para establecer la relación entre ambos índices (Dolan, 1997; Dolan et al., 2005). El estudio realizado sobre población canaria optó por el uso de utilidades basados en compensaciones temporales porque las preferencias de estados de salud suelen ser observadas como elecciones entre dos estados de salud alternativos (Oliva-Moreno et al., 2010).

Tabla 16. Costes unitarios de los regímenes quimioterápicos.

	Consumo de recursos	Coste unitario
<b>Evaluación RS</b>		
Test multigénico	1	2.620,00 € / test
<b>Quimioterapia</b>		
TAC	6	2.185,29 € / 6 ciclos
FEC	6	2.251,05 € / 6 ciclos
FEC-Docetaxel	3+3	2.161,20 € / 3+3 ciclos
EC-Paclitaxel	4+12	3.694,49 € / 4+12 ciclos
TC	4	1.535,93 € / 4 ciclos
AC	4	1.489,01 € / 4 ciclos
AC-Paclitaxel	4+12	3.596,73 € / 4+12 ciclos
AC-Docetaxel	4+4	2.572,53 € / 4+4 ciclos
<b>G-CSF</b>	1	78,00 € / ciclo de quimio
<b>Ingresos por toxicidad</b>	1	1.620,81 € / ingreso
<b>Hormonoterapia</b>		
Tamoxifeno	1	0,27 € / dosis diaria
Inhibidores de la aromatasas	1	3,09 € / dosis diaria
<b>Costes de seguimiento</b>	1	129,19 € / consulta
<b>Coste final de la vida</b>	1	17.879,00 € / proceso fin de vida
<b>Productividad</b>	1	1.881,30 € / mes de baja

El procedimiento para la estimación de las utilidades seguido correspondió con el descrito por Stout (2006), estableciendo la población general y asignando un porcentaje de pérdida de utilidad a cada uno de los procedimientos de tratamiento que podrían recibir los pacientes. Las diferentes utilidades respecto a cada etapa queda descrita en la Tabla 17.

Los pacientes sufren una pérdida de calidad de vida durante el tratamiento adyuvante que es agravado si presentan efectos adversos graves que conducen a tener que ser tomadas medidas sanitarias extraordinarias. Por lo tanto, se diferenciaron las dos situaciones por separado. Además, si bien la hormonoterapia no supone pérdidas de calidad de vida excesivamente relevante se consideró importante reflejar la disutilidad manifestada. Las pérdidas de utilidad más significativas correspondían a los primeros meses de tratamiento de acuerdo con la aplicación del tratamiento citotóxico, el más agresivo. Además, se consideró que la recuperación de la calidad de vida no era inmediata tras el período de 5 años de hormonoterapia en el cual se producía una pérdida de calidad de vida respecto a la población

general. La recuperación de la calidad de vida a los niveles de la población general se lograba pasados 2 años tras finalizar la hormonoterapia (Stout et al., 2006). Finalmente, los pacientes que sufrían metástasis fueron considerados pacientes terminales que terminaban falleciendo como consecuencia del CM y su calidad de vida era considerada equivalente a pacientes en estadio IV. En este caso no se estimaron diferencias en la calidad de los pacientes a lo largo del período de tiempo hasta el fallecimiento de los pacientes, a pesar de que pudieran existir modificaciones de la calidad de vida durante la última etapa de vida.

*Tabla 17. Utilidades de las diferentes etapas y grupos de edad de los pacientes con CM en estadio temprano.*

	<b>Población general</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>Toxicidad a la Quimioterapia</b>	<b>Hormonoterapia</b>	<b>Metástasis</b>
Utilidad respecto a Pob. Gen.	100%	90%	85%	95%	70%
Grupo de edad: 16-44	0,9226	0,8303	0,7842	0,8765	0,6458
Grupo de edad: 45-64	0,8241	0,7417	0,7005	0,7829	0,5769
Grupo de edad: 65-74	0,7701	0,6931	0,6546	0,7316	0,5391
Grupo de edad: 75-84	0,6823	0,6141	0,5800	0,6482	0,4776
Grupo de edad: >=85	0,5628	0,5065	0,4784	0,5347	0,3940

#### **4.2.6. DESARROLLO DEL ANALISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO.**

Los modelos de análisis coste-efectividad son aceptados sin ninguna duda por paneles de expertos a nivel internacional (Gold et al., 1996; López Bastida et al., 2010). Sin embargo, la aplicación real de los resultados aportados por los ACE en los servicios de salud basados en criterios de gestión basados en el cumplimiento de un presupuesto limitado plantea dificultades, como se ha descrito con anterioridad. En consecuencia, el análisis de los impactos presupuestarios proporciona una nueva herramienta eficaz para estimar el efecto de las decisiones de los servicios de salud sobre el presupuesto futuro. El AIP evalúa el impacto económico de una nueva intervención anualmente, valorando los beneficios anuales para la salud y otros resultados importantes desde su implementación (Mauskopf et al., 2005; Sullivan et al., 2014).

A pesar de que el AIP suele establecerse de modo habitual en términos anuales, la disposición de datos retrospectivos a lo largo de tres años permitió establecer la carga económica que supuso el cambio de tecnología por paciente a lo largo de todo el período. La evaluación de impacto sobre el presupuesto se estimó a través del cambio en la decisión de tratamiento causada por el cambio en los procedimientos tecnológicos que asisten a la toma de decisiones sobre la quimioterapia adyuvante, la inclusión del test multigénico. El análisis proyectó los costes en los que los pacientes incurrirían en respuesta a los criterios de decisión. La

disposición de datos reales permitió conocer la evolución de los pacientes y los efectos del tratamiento haciendo uso del test multigénico. La toma de decisiones finales en base a una de las tecnologías imposibilitó conocer la evolución que habrían seguido los pacientes en caso de haber tomado una decisión alternativa. La determinación de los resultados potenciales en la alternativa se estableció mediante la proyección de la evolución de los pacientes tratados y considerando equivalente la progresión de los pacientes tratados. Así, el impacto sobre el presupuesto se estableció como una comparación entre los costes reales y los posibles con relación a las alternativas tecnológicas evaluadas.

#### **4.2.7. MODELIZACIÓN DEL ANALISIS COSTE EFECTIVIDAD.**

El ACE se estableció a través de un modelo que permitió representar la historia natural del CM. Las diferentes taxonomías recogidas en la literatura respecto a la modelización de evaluaciones económicas en el área sanitaria han establecido que el área de conocimiento constituye un campo poco definido. Así, las recomendaciones para la elección de metodologías de modelización son variadas, al margen de las diferentes aproximaciones taxonómicas establecidas. Algunos autores como Halpern et al. (1998) priorizan los modelos deterministas, incidiendo en que el ahorro de recursos es significativamente superior frente al incremento en la precisión ofrecida por los modelos probabilísticos. Sin embargo, la modelización en muestras reducidas podría plantear dificultades a los modelos deterministas. Los modelos probabilísticos podrían ser más adecuados en las situaciones en las que se requiere una mayor flexibilidad del modelo y mayor precisión para capturar la incertidumbre a la que está sometida la intervención evaluada (Karnon & Brown, 1998).

Las diferentes taxonomías establecieron la relevancia de la minimización de los costes del procedimiento de modelización así como las preferencias del analista. Sin embargo, el procedimiento para la elección de la metodología de modelización se evaluó atendiendo a los principios establecidos en las líneas de elección de las diferentes taxonomías. Un elemento relevante de la evaluación comparativa de los criterios histológicos y el test multigénico fue la caracterización individual de las entidades que componían la población. Los diferentes individuos debían ser evaluados con relación a sus características particulares y seguidos a lo largo de toda la evaluación considerando el tiempo como una variable continua. Estas características recomendaron el uso de la SED como metodología de modelización (Brennan et al., 2006; Briggs et al., 2016; Stahl, 2008). La utilización de técnicas SED también quedó avalada por la asumible dimensión computacional del modelo (Cooper et al., 2007). Además, los objetivos de modelización centrados en la heterogeneidad de las entidades individuales junto con el alcance perseguido por el modelo centrado en la flexibilidad y la capacidad de recoger la heterogeneidad de los datos a nivel individual favorecieron el uso de la SED bajo los criterios propuestos por Marshall et al. (2015). Finalmente, siguiendo el procedimiento planteado por Jun et al. (2011) en su propuesta taxonómica se estableció que el proyecto debía definirse dentro del área de gestión de una tecnología que se encontraba en un punto de su ciclo de vida que requería gestionar su rendimiento. Así, un área centrada en la gestión y

tratar de lograr resultados relacionados con el comportamiento del sistema concluyó que los métodos de modelización más adecuados correspondían con la SED o la Modelización Inversa, optando finalmente por la SED.

El modelo SED desarrollado reprodujo dos poblaciones idénticas de pacientes que permitió la comparación entre las dos intervenciones. A su vez, las poblaciones simuladas constituyeron representaciones de la población de pacientes recogidas en la muestra de los hospitales participantes, con el fin de simular la población sobre la que se disponían de datos reales. El seguimiento de las poblaciones se estableció desde el momento en que se evaluaron con el fin de establecer el tratamiento adyuvante hasta el final de la vida de los pacientes, bien por la muerte derivada de una recurrencia o bien por causas ajenas al CM.

Los modelos incluyeron un descuento del 3% anual tanto para los costes de los diferentes procedimientos sanitarios como para la pérdida de calidad de vida (QALYs) (NICE, 2012). De modo complementario se desarrolló un escenario complementario en el que no se aplicó descuento con la finalidad de establecer la comparación entre ambos.

El enfoque diferenciado entre de la perspectiva puramente sanitaria o la inclusión de la carga social dio lugar al desarrollo de dos modelos distintos que permitió establecer la relevancia de los costes sociales sobre el ICER. Al mismo tiempo se estableció la diferencia entre los modelos deterministas o la inclusión del efecto probabilístico en los modelos. Además, se ajustó el tamaño de la muestra poblacional incluida en el modelo para evitar el efecto de la variabilidad de primer orden (variabilidad entre los individuos que constituyen una cohorte). El gran número de variables que caracterizaban a los diferentes individuos daba lugar a una muestra poblacional muy heterogénea donde la variabilidad de primer orden era muy alta. El ajuste de la población incluida en el modelo determinó la población a partir de la cual el comportamiento del ICER era estable y la incertidumbre de primer orden perdía su efecto. La población incluida en el estudio correspondió a 10.000 pacientes. La inclusión de los pacientes se llevó a cabo en una única cohorte.

#### 4.2.7.1. PARÁMETROS Y VARIABLES DEL MODELO.

El conjunto de parámetros requeridos para la construcción del modelo fue estimado a partir de la muestra de 401 pacientes atendidos en los servicios de oncología de los hospitales participantes, como se ha descrito con anterioridad. Sin embargo, los datos clínicos recogidos durante el tratamiento de los pacientes no registraros determinados elementos relacionados con la calidad de vida, entre otros. Estos datos fueron recuperados de la literatura como se ha descrito con anterioridad. El conjunto de variables y parámetros incluidos en modelo quedan descritos en la Tabla 18. El cálculo pormenorizado de las funciones de supervivencia de las diferentes etapas así como las probabilidades de clasificación del riesgo de recurrencia de cada uno de los grupos queda desarrollado en el *ANEXO VI*.

Tabla 18. Resumen de los parámetros del modelo de simulación.

Parámetro	Media	Distribución	Fuente
Menopausia *		Binomial	Datos de campo
pre-menopausia	35%		
post-menopausia	65%		
Edad		Beta	Datos de campo
pre-menopausia	47		
post-menopausia	62		
Estadio*		Binomial	Datos de campo
0 – I	78%		
IIA	22%		
Toxicidad*		Binomial	Datos de campo
Sin ingresos	85%		
Con ingresos	15%		
G-CSF*		Binomial	Datos de campo
Requiere G-CSF	31%		
No requiere G-CSF	69%		
Distribución de la quimioterapia*		Normal	Datos de campo
TAC	13%		
FEC	8%		
FEC-Docetaxel	6%		
EC-Paclitaxel	1%		
TC	30%		
AC	7%		
AC-Paclitaxel	33%		
AC-Docetaxel	2%		
Distribución del riesgo de recurrencia*		Normal	Datos de campo
RS-Bajo	55%		
RS-Intermedio	38%		
RS	7%		
Asignación de quimioterapia con criterios histoquímicos		NA	Datos de campo
Quimio a los casos RS Bajo	53%		
Quimio a los casos RS Intermedio	54%		
Quimio a los casos RS Alto	85%		
Prob. de reclasificación con el test multigénico		NA	Datos de campo
Reclasificación casos RS Bajo de HT a QT	0%		
Reclasificación casos RS Bajo de QT a HT	100%		
Reclasificación casos RS Intermedio de HT a QT	7%		
Reclasificación casos RS Intermedio de QT a HT	24%		
Reclasificación casos RS Alto de HT a QT	15%		
Reclasificación casos RS Alto de QT a HT	0%		
Prob. recurrencia a los 10 años / tratamiento adyuvante		NA	Paik et al. (2006)
RS Bajo tratado solo con hormona	3,2%		

Metodología de investigación.

RS Intermedio tratado solo con hormona	9,1%		
RS Alto tratado solo con hormona	39,5%		
RS Bajo tratado con citotóxicos + hormona	4,4%		
RS Intermedio tratado con citotóxicos + hormona	10,9%		
RS Alto tratado con citotóxicos + hormona	11,9%		
Intervalo de tiempo entre ciclos de quimio, ciclo largo	21 días	NA	Breast cancer 104 y 105 Práctica clínica
Intervalo de tiempo entre ciclos de quimio, ciclo corto	7 días	NA	Breast cancer 104 y 105 Práctica clínica
Tiempo de tratamiento con hormonoterapia	5 años/dosis diaria	NA	Breast cancer 81
Tiempo para recuperación de utilidad tras hormonoterapia	2 años	NA	Stout et al. (2006)
Tiempo de seguimiento tras el tratamiento	1 anual	NA	Práctica clínica
Supervivencia de la población general	$\alpha=5,4006 \exp^{-6}$ $\beta=0,112$	Gompertz	EUSTAT
Supervivencia de pacientes con metástasis	-	Tablas de supervivencia por grupo	(Vilapriño, Rué, Marcos-Gragera, & Martínez-Alonso, 2009)

\* Los parámetros fueron utilizados para introducir variabilidad de segundo orden y establecer el análisis de sensibilidad probabilístico como se establecerá más adelante.

La edad de las pacientes no es un factor que condiciona la probabilidad de recurrencia, sin embargo, condiciona el tiempo de supervivencia de los individuos desde que se manifiesta la enfermedad y permite estimar el consumo de recursos que se produce a lo largo de la vida. La edad de las entidades simuladas reprodujo la distribución de los datos recogidos en campo representativos de la población analizada. Del mismo modo, la distribución del número de pacientes que padecían menopausia también fue simulada por el modelo. La condición de menopausia condicionó el tipo de tratamiento hormonal administrado y los costes asociados. La conjunción de las dos características permitió ajustar las distribuciones de edad en cada uno de los grupos pre y postmenopausia logrando una mejor caracterización de las pacientes. La estimación de las funciones beta que definen las distribuciones de edades queda descrita en el ANEXO VI.

La evolución del CM transcurre a través de diferentes etapas de gravedad de la enfermedad como se ha establecido con anterioridad. A pesar de la implantación de programas de detección precoz, el diagnóstico de la enfermedad no se produce de modo lineal tras la detección en un estadio inicial sino que puede ser detectada en cualquiera de sus fases. Como consecuencia la evolución y posibilidades de supervivencia a la enfermedad varían en función del punto en que comienza su tratamiento. Los pacientes considerados por el modelo corresponden con CM en estadio temprano, en concreto a los estadios 0, I y IIA. Sin embargo,

el registro de los datos de campo permitió la diferenciación de los pacientes en dos grupos, estableciendo una distribución binomial.

La modelización del tratamiento adyuvante represento la distribución de la quimioterapia, teniendo presentes los diferentes regímenes de quimioterapia administrados a los pacientes. Así, el proceso de modelización se estableció de acuerdo a la distribución de los regímenes determinado por los datos ofrecidos por los hospitales participantes en la investigación. Del mismo modo se tuvieron presentes los registros de toxicidades y la administración de fármacos concomitantes para el control de los efectos adversos. El modelo solo consideró la toxicidad como los procesos con gravedad suficiente como para que implicasen un ingreso hospitalario, como se describirá en los resultados del análisis sobre los datos registrados durante el período estudiado.

Los parámetros que diferenciaban la asignación de la quimioterapia y la reclasificación de los pacientes constituyeron un punto determinante para la comparación de las dos tecnologías evaluadas. El análisis con un test diagnóstico no modificaba la condición de los pacientes, es decir, el análisis con una u otra técnica establecía un riesgo futuro en función de diferentes criterios y su desarrollo no modificaba las características de los pacientes. La aplicación conjunta de ambas técnicas permitió establecer cuál fue la modificación del criterio de decisión al cambiar de una tecnología diagnóstica a otra. El cálculo de las probabilidades a partir de los datos de campo permitió configurar el modelo para evaluar el impacto económico producido por el cambio tecnológico en el sistema económico evaluado.

Los tiempos de tratamiento, recuperación de utilidades y seguimiento tras el tratamiento fueron recuperados de la literatura y la práctica clínica. La inclusión de los tiempos de tratamiento en el modelo permitió hacer el seguimiento de costes a lo largo de la vida de los pacientes.

La supervivencia de los pacientes se estableció con arreglo a dos situaciones, pacientes que sufren recurrencia o pacientes libres de recurrencia. Los pacientes libres de recurrencia del CM presentan una supervivencia equiparable a la población general. En consecuencia, se estableció la supervivencia de acuerdo a una función de Gompertz que describían los datos de mortalidad de la población general, ofrecidos por el EUSTAT<sup>6</sup> y referidos al año 2015. El cálculo detallado del cálculo de la función de Gompertz queda desarrollado en el *ANEXO VI*. La supervivencia de los pacientes que sufrían una recurrencia se estableció en base al estudio desarrollado por Vilapriño et al. (2009). El trabajo estimó la supervivencia de pacientes con CM con relación a la edad y los diferentes estadios en los que el cáncer de mama era detectado en población catalana. La supervivencia de pacientes con CM se consideró equivalente en ambas poblaciones.

---

<sup>6</sup> Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística.



Las funciones de supervivencia se estimaron a través de un modelo de regresión lineal ajustado mediante una distribución de Poisson.

$$\hat{S}_{CAT}(t) = e^{-\int_0^t \lambda(u) du}, \text{ donde } \lambda \text{ corresponde con la tasa de cada cohorte.}$$

La función de supervivencia acumulada con referencia a cada uno de los estadios permitió estimar la supervivencia por cada uno de los grupos de edad (Rue et al., 2009; Vilapriño et al., 2009).

#### 4.2.7.2.VALIDACIÓN DEL MODELO.

La validación del modelo constató la capacidad de reproducción de los resultados de la evolución de los pacientes con CM a lo largo de su historia natural. El final de la vida de los pacientes se establece mediante dos opciones, la muerte por causas ajenas al cáncer de mama (similar al conjunto de la población) o la aparición de un proceso de recurrencia y la muerte derivada de la misma. Así, la estimación de la recurrencia absoluta en los pacientes constituyó un elemento determinante para establecer su evolución futura. Sin embargo, los casos de CM en estadio temprano corresponden a las tipologías con mejor pronóstico de supervivencia, como se ha comentado con anterioridad. Como consecuencia, la literatura no recoge estudios que establezcan la recurrencia absoluta en esta tipología de pacientes con CM en relación a los diferentes tratamientos recibidos. En la actualidad diversos estudios en esta área se encuentran en fase de desarrollo. Por lo tanto, la asignación de las probabilidades de recurrencia y su validación en el modelo no pudo establecerse con datos absolutos de recurrencia.

La supervivencia de los pacientes con CM en estadio temprano se ha establecido en la literatura con relación a horizontes temporales limitados (5 y 10 años) (Coates et al., 2015; Goldhirsch et al., 2013). Los estudios desarrollados por Paik et al. (2006) establecieron las probabilidades de recurrencia en función al RS de los pacientes y el tratamiento administrado. De este modo, la validación externa del modelo se estableció constatando la capacidad para reproducir la probabilidad de recurrencia de la población a largo plazo (10 años) respecto a los datos publicados en la literatura. El cálculo del ajuste de las probabilidades totales de recurrencia queda descrito en el ANEXO VI.

#### 4.2.7.3.ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO.

El análisis de sensibilidad probabilística examina el efecto producido por la variación simultánea de un conjunto de parámetros dentro de un intervalo aceptable (Briggs, 2000; Briggs et al., 2006). El modelo incorporó el efecto probabilístico haciendo variar de modo simultáneo determinadas variables aportando valores aleatorios en cada simulación. Las diferentes variables fueron caracterizadas con aquellas funciones de distribución que mejor representaban los registros obtenidos y que aportaban diferentes valores en cada una de las simulaciones. El conjunto de simulaciones permitió establecer el plano coste-efectividad y la curva que enmarca la variabilidad del ACE (Briggs et al., 2006). El plano coste-efectividad se

construyó como una representación cartesiana del coste incremental (eje vertical) frente a la efectividad incremental de un conjunto de 1.000 simulaciones. Del mismo modo se mostraron el valor medio y los intervalos de confianza para los costes totales y los QALYs para la diferencia entre ambos escenarios, así como para el ICER. Por su parte, la curva de aceptabilidad representó la probabilidad de que una de las intervenciones evaluadas sea coste-efectiva con relación a la segunda intervención, determinando los puntos que definen la curva a lo largo de diferentes umbrales de aceptabilidad (Briggs et al., 2016). La evaluación analizada estimó la probabilidad de que la determinación del riesgo de recurrencia con el criterio multigénico fuese coste-efectiva con relación a los criterios histoquímicos.

Las distribuciones cubrieron tres grupos de variación, modificación de variables relacionados con las características patológicas de los individuos, variación en el tratamiento de los pacientes y variación en los efectos adversos. La relación de las distribuciones de probabilidad que definen las variables relacionados con el análisis probabilístico queda recogida en la Tabla 19.

*Tabla 19. Resumen de distribuciones utilizadas en el análisis de sensibilidad probabilístico.*

<b>Grupo</b>	<b>Variable</b>	<b>Distribución</b>
Características del paciente	Menopausia	Beta (140,256)
	Estadio	Beta (313,88)
Decisión de tratamiento	RS	Dirichlet compuesta por: Gamma (222,1)
		Gamma (153,1)
		Gamma (26,1)
	RS (>25)	Beta (342,59)
	Quimioterapia	Dirichlet compuesta por: Gamma (28,1)
		Gamma (21,1)
Gamma (14,1)		
Gamma (3,1)		
		Gamma (66,1)
		Gamma (17,1)
		Gamma (74,1)
		Gamma (4,1)
Efectos adversos	Toxicidad	Beta (15,84)
	G-CSF	Beta (31,68)

Los parámetros definidos a través de una distribución beta corresponden con la menopausia, la proporción de mujeres que cesan la menstruación permanentemente y que tiene efecto sobre la hormonoterapia de los pacientes. El estadio de desarrollo del cáncer (I, IIA), la

incidencia de toxicidades o la administración de fármacos concomitantes (G-CSF). El riesgo de recurrencia en el caso de la asignación con el test multigénico que evalúa 2 niveles de riesgo también utiliza una distribución Beta. La distribución beta constituye una función habitual en la representación de proporciones condicionadas por el azar, debido a ser una distribución muy flexible en la representación de las densidades de probabilidad y mantener un intervalo restringido a ambos extremos. La distribución Beta estándar está definida en el intervalo (0,1). Sin embargo, la función de distribución Beta generalizada, definida de modo abreviado como  $\beta(A, B, p, q)$ , se define para cualquier intervalo (A, B) como:

$$f_x(x) = \frac{(x - A)^{p-1}(B - x)^{q-1}}{\beta(p, q)(B - a)^{p+q-1}} \text{ con } A < x < B$$

Donde,

$$\beta(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p + q)} \text{ con } \Gamma(p) = \int_0^\infty x^{p-1}e^{-ax} dx$$

La representación gráfica en función de los diferentes parámetros se establece en la Figura 14. Además, considerando el intervalo particular (A=0, B=1) puede extrapolarse la expresión estándar como  $\beta(0,1, p, q)$  ó  $\beta(p, q)$  y se define:

$$f_x(x) = \frac{x^{p-1}(1 - x)^{q-1}}{\beta(p, q)}, 0 < x < 1$$

La relación existente entre una distribución Beta ampliada a los cuatro parámetros  $X = \beta(A, B, p, q)$  y una distribución Beta estándar  $Y = \beta(p, q)$  se establece como  $X = A + (B - A)Y$ .

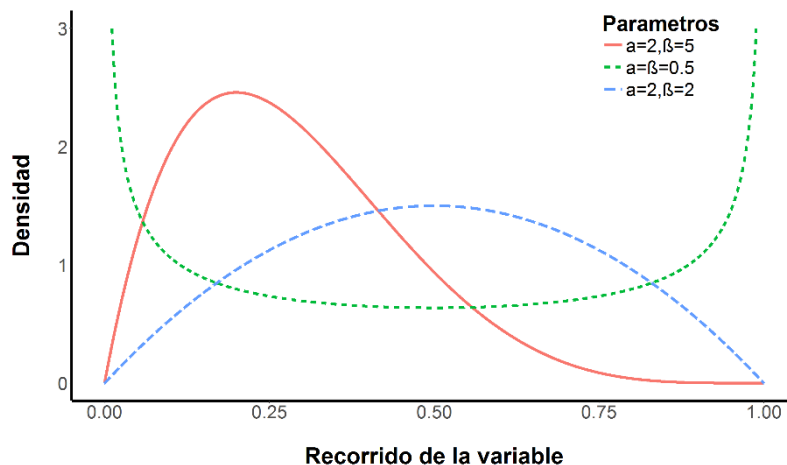


Figura 14. Ejemplo de distribuciones beta para diferentes parámetros.

La distribución Beta establece como esperanza de una variable aleatoria que sigue esta distribución  $E[X] = p/(p + q)$ . Por lo tanto, la distribución beta permite generar perturbaciones alrededor del valor medio de un suceso y la definición de la función se

establece a partir de los extremos que definen el recorrido de valores. Un ejemplo gráfico queda representado en la Figura 15.

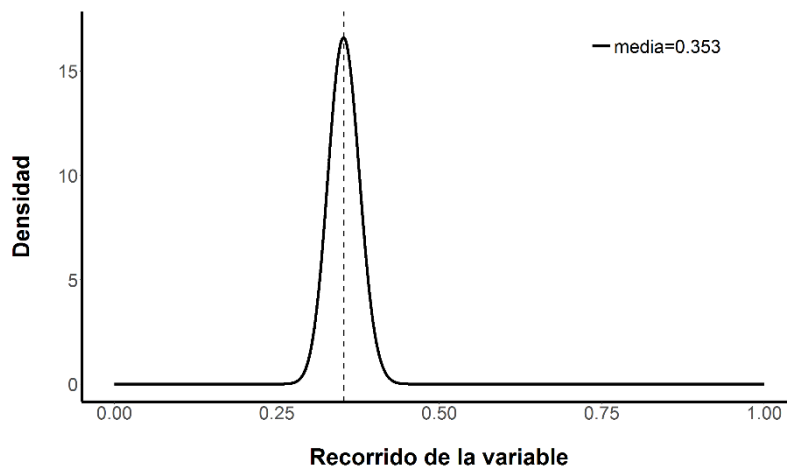


Figura 15. Representación gráfica de la distribución beta presentada por la muestra de mujeres.

Las variables que representan el riesgo de recurrencia determinado con el test multigénico y los niveles de riesgo vigentes, así como los diferentes tipos de régimen de quimioterapia fueron definidos a través de funciones Dirichlet. La distribución Dirichlet constituye una generalización multivariante de la distribución Beta, pudiendo conceptualizarse como un conjunto de funciones de masa de probabilidad. En el caso en que se considerase una situación en la que un conjunto de eventos iguales pudieran operar independientemente, se establece que cada uno de los eventos seguiría distribuciones de probabilidad equivalentes. Es decir, aunque la función de distribución sería la misma debido a que los eventos son los mismos, los parámetros que los definen podrían variar debido a la independencia de las circunstancias en las que se producen los eventos. Como consecuencia, de modo agregado se establece un grupo de funciones que definiría la masa de probabilidad conjunta del proceso. La distribución Dirichlet permite la modelización de la aleatoriedad de la masa de probabilidad conjunta en la que los eventos individuales siguen distribuciones de probabilidad Beta.

El procedimiento que define los parámetros de la distribución a partir de datos experimentales debe establecerse mediante el denominado proceso de Dirichlet, inicialmente descrito en 1973 (Ferguson, 2006). Sin embargo, el procedimiento no tiene aplicación práctica debido a la necesidad de recursos computacionales infinitos. Así, las metodologías computacionalmente más eficientes para la generación de la distribución Dirichlet representan la distribución mediante funciones gamma (Frigyik, Kapila, & Gupta, 2010):

$$f(q; \alpha) = \frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{i=1}^k \Gamma(\alpha_i)} \prod_{i=1}^k q_i^{\alpha_i-1}$$

El procedimiento de definición de la distribución Dirichlet se establece como dos etapas:

- La primera etapa establece las funciones gamma para los resultados positivos logrados en la opción elegida. Para ello se define la probabilidad de ocurrencia de un caso  $z_i$  en base a una función de distribución gamma  $z_i = \Gamma(\alpha_i, 1)$ . Donde  $\alpha_i$  corresponde al número de ocurrencias positivas de la opción  $i$  en el experimento evaluado.
- En la segunda etapa se normaliza la función de probabilidad para todos los sucesos posibles. Para ello, la probabilidad normalizada de ocurrencia de un caso  $z_i$  se establece como  $q_i = \frac{z_i}{\sum_{j=1}^k z_k}$ .

El procedimiento establece que la distribución  $\Gamma(k, \theta)$  se defina como:  $f(x, k, \theta) = x^{k-1} \frac{e^{-x/\theta}}{\theta^k \Gamma(k)}$  donde  $k > 0$  corresponde con el parámetro de forma y  $\theta > 0$  el parámetro de escala (Ferguson, 2006; Gupta & Chen, 2011).

## 4.2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos de los diferentes análisis fueron evaluados mediante diferentes técnicas estadísticas como el análisis de tablas cruzadas, las regresiones logísticas o el análisis mediante curvas ROC.

### 4.2.8.1. TABLAS DE CONTINGENCIA.

Una tabla de contingencia (término utilizado por Pearson por primera vez en 1904) o tabla de clasificación cruzada constituye la forma más habitual de presentar las frecuencias observadas de diferentes variables categóricas que describen a los individuos de una población o de una muestra. En el caso de una tabla de contingencia simple la clasificación cruzada de los  $N$  individuos se establece atendiendo a dos variables descritas por diferentes categorías (variable  $A, i$  categorías – variable  $B, j$  categorías). Así, pueden establecerse las relaciones cruzadas entre ambas categorías coincidentes y determinar sus frecuencias de coincidencia como  $n_{ij}$  para la frecuencia de la  $ij$ -ésima casilla de la tabla. Del mismo modo pueden establecerse los totales marginales de cada una de las categorías como:  $n_i = \sum_{j=1}^J n_{ij}$  o  $n_i = \sum_{i=1}^I n_{ij}$ , obteniendo como recuento final de la tabla  $N = \sum_{j=1}^J \sum_{i=1}^I n_{ij} = \sum_{j=1}^J n_j$ .

La mayor parte de las técnicas de análisis de las tablas de contingencia están centradas en el análisis de la independencia de variables descritas en tablas bidimensionales mediante diferentes técnicas estadísticas. Sin embargo, el desarrollo de la investigación ha conducido a un avance en el campo de la detección de asociaciones entre más de dos variables.

El análisis de la asociación entre dos variables nominales representadas en una tabla de contingencia puede llevarse a cabo mediante diferentes índices para medir la intensidad de la

asociación que existe entre ellas. Las propuestas sobre técnicas para establecer la relación han sido diversas, si bien ninguna de las técnicas ha logrado imponerse sobre el resto. Siendo habitual el estadístico  $\chi^2$  o estadísticos basados en él.

$$\chi_{exp}^2 = \sum \sum \frac{(f_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}} \quad \begin{array}{l} f_{ij}: \text{Frecuencias observadas.} \\ e_{ij}: \text{Frecuencias esperadas.} \end{array}$$

Una dificultad de las medidas basadas en el estadístico  $\chi^2$  constituye el que no permiten una interpretación probabilística, como ocurre en el caso del coeficiente de correlación. Con el objeto de construir medidas con una interpretación más sencilla se desarrollaron otras medidas como el test de Mann-Whitney o el estadístico Kruskal-Wallis.

El test exacto de Fisher se aplica a aquellas tablas pequeñas en las que la aproximación de la distribución  $\chi^2$  no es válida. En estos casos, asumiendo independencia respecto a los totales marginales de filas y columnas puede calcularse la probabilidad de ocurrencia de la configuración observada de la tabla de contingencia mediante la siguiente expresión:

$$P = \frac{n_1! \times n_2! \times n_1! \times n_2!}{n_{11}! \times n_{12}! \times n_{21}! \times n_{22}! \times N!}$$

El test considera la ocurrencia de las configuraciones más extremas y determina el cálculo de la probabilidad para dichas configuraciones. Así, se construye el valor  $P_T$  como la suma de todas las configuraciones, las observadas y las extremas. La hipótesis de independencia se rechaza en el caso  $P_T \leq \alpha$ .

El estadístico Mann-Whitney o Mann-Whitney-Wilcoxon fue propuesto en 1945 y constituye una versión no paramétrica del test t de Student. El planteamiento de partida establece la independencia de las muestras, las observaciones son variables continuas. Además la hipótesis nula establece que las distribuciones de ambas variables sigue la misma distribución de partida, mientras que la hipótesis alternativa determina que los valores de una distribución tienden a exceder unos respecto a otros en la proporción  $P(X > Y) + 0.05P(X = Y) > 0.05$ . El estadístico U se define como el mínimo de los valores parciales resultantes de la asignación a cada uno de los valores de la muestra de un rango establecido como:

$$\begin{array}{l} U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1 \\ U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2 \end{array} \quad \begin{array}{l} n_1 \text{ y } n_2 \text{ corresponden a los tamaños muestrales.} \\ R_1 \text{ y } R_2: \text{ suma de los rangos de las observaciones} \\ \text{muestrales.} \end{array}$$

Finalmente, el estadístico Kruskal-Wallis constituye una extensión del estadístico de Mann-Whitney. El estadístico muestra similitudes con el test ANOVA, si bien a diferencia de ésta no asume la normalidad de los datos. Sin embargo, bajo la hipótesis nula se asume que los datos comparten la misma distribución, planteando problemas en los casos en los que se presenta heterocedasticidad.

---

El estadístico queda definido como:

$$K = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\bar{r}_i - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \bar{r})^2}$$

$n_i$ : Número de observaciones en el grupo  $i$ .  
 $r_{ij}$ : Rango de la observación  $j$  en el grupo  $i$ .  
 $N$ : Número total de observaciones entre los grupos.  
 $\bar{r}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} r_{ij}}{n_i}$ .  
 $\bar{r} = (N + 1)/2$ , promedio de  $r_{ij}$ .

#### 4.2.8.2. REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Los modelos basados en regresión logística o también denominados modelos logit tuvieron una extensa aplicación en la década de 1980 – 1990 en diversos campos que requerían el análisis de la relación existente entre una variable dependiente discreta (variable que podía adoptar dos o más posibles valores) y una o más variables independientes. En el caso en que una variable dependiente adoptase dos valores posibles (0, 1 – sano / enfermo o tratado / no tratado) se establece que la función de distribución de probabilidad que sigue la variable es una función binomial (Weisberg, 2005). Por lo tanto, la probabilidad de que la variable adopte un valor específico quedará determinada por la función de distribución de la probabilidad de la función binomial.

$$P(Y = j) = \binom{m}{j} \theta^j (1 - \theta)^{m-j}$$

Donde:  $\binom{m}{j} = m! / (j! (m - j)!)$  Es el número de sucesos ordenados de  $j$  a lo largo de  $m$  intentos.

Así, la esperanza y varianzas de la función de distribución se establecen como:

$$E(y_i/m_i | x_i) = \theta(x_i)$$

$$Var(y_i/m_i | x_i) = \theta(x_i)(1 - \theta(x_i))/m_i$$

Al igual que ocurre en los modelos de regresión lineal se entiende que la relación entre  $\theta(x_i)$  y  $x_i$  se establece a través de una combinación lineal  $\beta x_i$  donde los parámetros  $\beta$  no se han determinado. Esto significa que cualquier par de casos en los que  $\beta x$  es igual presentará la misma probabilidad de éxito, por lo tanto pueden representarse como una función, denominada predictor lineal. La función se establece como:

$$\theta(x_i) = \frac{1}{1 + e^{-\beta' x_i}} \Rightarrow \ln \left( \frac{\theta(x)}{1 - \theta(x)} \right) = \beta' x$$

El modelo logístico permite expresar de modo lineal la probabilidad de que ocurra un suceso cuando las variables independientes toman determinados valores, conocidos los coeficientes logísticos  $\beta'$ .

La interpretación de los modelos requiere de estimadores denominados *odds* o *cociente de probabilidad*. Los odds se establecen como:

$$Odds = \frac{P(Y = j)}{1 - P(Y = j)} = e^{\beta'x} \Rightarrow \ln\left(\frac{P(Y = j)}{1 - P(Y = j)}\right) = \beta'x$$

Por lo tanto, la variación de cada uno de los parámetros  $\beta$  puede interpretarse como la modificación del modelo cuando la variable correspondiente se altera en una unidad y el resto de variables permanecen constantes. La referencia al incremento unitario de las variables explicativas establece el concepto de odds-ratio como el cociente entre los dos odds asociados (el obtenido tras realizar el incremento y el anterior al mismo). Así, supuesto un incremento unitario en una variable concreta se establece:

$$odds\ ratio = \frac{odds\ 2}{odds\ 1} = e^{\beta_i}$$

Así, los coeficientes  $\beta$  cercanos a cero o uno son interpretados como variaciones muy poco efectivas sobre la variable dependiente Y.

#### 4.2.8.3. CURVAS ROC.

Las curvas ROC son una de las técnicas más habituales para establecer el rendimiento de un comprador o clasificador binario (Fawcett, 2006). Las curvas ROC constituyen una buena técnica para establecer en términos de clase minoritaria la calidad de un clasificador, y son una alternativa al uso a las técnicas de medida de la precisión (Provost & Fawcett, 1997). Por esa razón se ha relacionado de modo estrecho con los procedimientos de toma de decisiones en diversos campos.

El punto de partida para determinar las curvas ROC se establece a partir de las tablas de doble entrada (ejemplo Tabla 20) donde se representan los criterios de clasificación evaluados frente a los resultados reales obtenidos. A partir de los resultados reflejados en las tablas de doble entrada se establece una representación gráfica cartesiana de los errores de clasificación de la clase negativa (eje horizontal) frente a la precisión de la clase positiva (eje vertical). Por tanto, formalmente no se trata de una curva como tal, sino de una representación de un conjunto de puntos (x, y). La rápida visualización del rendimiento del clasificador permite una selección de los modelos posiblemente óptimos, siendo independiente de la distribución de clases de la población.

La representación gráfica determina que el clasificador que más arriba y a la izquierda quede dibujado será el que domine sobre el resto de clasificadores comprados. Así, la situación del clasificador óptimo se situaría en la coordenada (0,1) del plano ROC puesto que representaría el 100% de sensibilidad (ningún falso negativo) y un 100% de efectividad (ningún falso positivo). Por el contrario, la clasificación aleatoria se establecería en cualquier punto sobre la diagonal ascendente del plano ROC. En base a este principio se estableció el estadístico que proporcionó la medida sobre la capacidad predictiva del clasificador el área bajo la curva ROC o AUC.



Tabla 20. Ejemplo de tabla de doble entrada con los resultados de un de un clasificador dado.

		Real		
		Positivo	Negativo	
Predicción	Positivo	Verdaderos positivos A	Falsos positivos B	A + B
	Negativo	Falsos negativo C	Verdaderos negativos D	C + D
Suma		A + C	B + D	

El valor de AUC calculado arroja una interpretación directa de los resultados, por ejemplo, un AUC= 0.84 implica que el individuo seleccionado al azar del grupo “positivo” presenta un 84% de veces mayor valoración en la prueba que un individuos seleccionado al azar del grupo “negativo” (Zweig & Campbell, 1993). Este criterio permite diferenciar entre ambos grupos, sin embargo, cuando el valor de diferenciación corresponde a 0.5 no existe dicha capacidad de discriminación. El cálculo del AUC ha evolucionado desde las primeras técnicas planteadas (Hanley & McNeil, 1982) hacia métodos no-paramétricos. En la actualidad el método más popular corresponde con técnica centradas en la comparación dos o más curvas ROC correlacionadas, diferenciando el análisis entre muestras independientes o muestras relacionadas (DeLong, DeLong, & Clarke-Pearson, 1988).

#### 4.2.9. SOPORTE INFORMÁTICO.

El software utilizado correspondió con Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, EE.UU.) para el desarrollo de los análisis descriptivos, el cálculo de cambios en la decisión y el AIP. El modelo ACE fue desarrollado mediante *software* específico para SED, Arena (Rockwell Automation, Wexford, PA, EE.UU.). Finalmente, el análisis estadístico se llevó a cabo mediante R (Language and Environment for Statistical Computing, VIE, Austria).



## 5. RESULTADOS

---

*“Una palabra nueva es como una semilla fresca que se arroja al terreno de la discusión.”*

*Ludwig Wittgenstein*



El presente capítulo recoge los resultados tanto del análisis cualitativo como cuantitativo. Los resultados expuestos mostrarán los factores que afectan a la inclusión de las TGs en la práctica clínica respecto al contexto del mercado sanitario vasco, como se ha descrito con anterioridad. Por otro lado, los resultados mostrarán cual ha sido el efecto económico del cambio de tecnología analítica en la práctica clínica y el respaldo de los resultados económicos comparados a la inclusión y mantenimiento del test.

Por lo tanto, la estructura del capítulo queda dividida en dos partes diferenciadas. En primer lugar se estudian desde una perspectiva cualitativa los elementos determinantes para la inclusión de las TGs en la cartera de servicios. El análisis se establece con relación a la percepción de diferentes grupos de interés sobre la situación del mercado. En segundo lugar, el texto expone el análisis cuantitativo establecido para determinar el impacto económico derivado del cambio de tecnología analítica. Como consecuencia se establece la adecuación de las decisiones sobre la incorporación y mantenimiento de la tecnología a la cartera de servicios con arreglo a uno de los criterios de decisión más relevantes para el sector sanitario.

## **5.1. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS FACTORES QUE CONDICIONAN EL ACCESO AL MERCADO DE LAS TECNOLOGÍAS GENÓMICAS.**

Las expresiones manifestadas por los participantes en la investigación fueron analizadas siguiendo el procedimiento de *bracketing* descrito por Husserl para establecer los diferentes elementos que condicionan el acceso al mercado de las TGs. Los resultados presentados fueron logrados atendiendo a las experiencias de los diferentes participantes manifestadas desde su perspectiva sobre el mercado biosanitario. El fenómeno analizado abordó la situación en la que se encuentran las TGs en el mercado sanitario vasco y su aplicación y uso en el sistema vasco de salud.

El análisis fenomenológico abordó 2 áreas generales sobre la situación de las TGs en el mercado sanitario vasco. En primer lugar, se analizó la situación de las tecnologías, su aplicación real en el mercado y los límites o aplicabilidad potencial. En una segunda área de análisis se determinaron los factores que dificultan la implantación de la tecnología. El análisis determinó que entre los condicionantes que influyen en la capacidad de implantación también se incluyen diversos aspectos como la gestión de los centros hospitalarios, la administración pública encargada del control burocrático, la propia industria o el campo de la investigación básica.

### 5.1.1. SITUACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EL MERCADO SANITARIO VASCO. GRADO DE ACEPTACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y USO.

El análisis sobre la aplicación o uso de las TGs en el sistema de salud de Euskadi se constató en base a la percepción de los participantes relacionados con los diferentes *stakeholders*. Las diferentes aportaciones ofrecieron una perspectiva diferente entre los productos sanitarios atendiendo a las funciones sanitarias a las que respondían. Las áreas de aplicación de las TGs, en concreto los TMG, han sido clasificadas con arreglo a 4 líneas principales: el *screening*<sup>7</sup>, la determinación de genotipos portadores, el diagnóstico o la farmacogenética (Pinto-Basto et al., 2010). Así, se mostró que la aceptación de las TGs difería con arreglo a su función, considerando una mejor situación para algunas TGs mientras otras quedaban relegadas a un segundo plano. Al mismo tiempo los participantes manifestaron la existencia de diversos problemas para la implantación en la práctica clínica que debían ser superados para alcanzar una equiparación en uso a otras técnicas analíticas.

La implantación de las TGs fue considerada menor con relación a las potenciales expectativas técnicas y empresariales que ofrecían en un primer momento tras la codificación del genoma humano. El desarrollo del campo analítico en genética producido en los últimos años se ha centrado en el desarrollo de técnicas analíticas (Huston Katsanis & Katsanis, 2013), propio de un área de conocimiento relativamente joven. Por el contrario, los productos dirigidos a la práctica clínica en forma de test son escasos y su implantación tiene un carácter diverso en función de las distintas áreas clínicas y su aplicación.

No obstante, la utilidad de las TG y los TMG no fue cuestionado desde ningún ámbito implicado en el desarrollo e implantación de estas técnicas. En concreto, las TGs asociadas a enfermedades para las que existe un tratamiento (curativo o paliativo) fueron consideradas de gran relevancia. Así, una especialidad clínica en la que se consideró que habían presentado un mayor desarrollo correspondió a la oncología médica, porque el resultado de la aplicación de las TGs condicionaba de modo relevante las decisiones de tratamiento (Frampton et al., 2013). Además, las TGs y los TMG han sido desarrollados en oncología abordando su función farmacológica, como consecuencia de la necesidad de un alto control sobre los fármacos citotóxicos que tienen un gran efecto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Del mismo modo, en el campo de la oncología se han desarrollado test diagnósticos que ayudan a determinar los tratamientos más eficaces (Van Poznak et al., 2015). Un ejemplo de estas herramientas corresponde a Oncotype Dx® o Mamaprint® entre otros. Así, con relación a estos campos clínicos se consideró que la implantación de las TGs en la práctica clínica no presentaba especiales dificultades y su uso era habitual, como indicaron algunos participantes:

---

<sup>7</sup> *Screening* corresponde a un anglicismo utilizado en medicina y salud pública para el análisis de los individuos de una población para detectar elementos que caracterizan a una población y poder diseñar una estrategia sanitaria. El objetivo del *screening* consiste en la identificación de enfermedades de manera temprana dentro de una comunidad. La identificación permite establecer acciones para rápida gestión e intervención para que los efectos provocados por la enfermedad sean reducidos.

*"[...] el clínico no recela para nada, al revés, está deseando que le den herramientas diagnósticas."*<sup>8</sup>

La inclusión en las carteras de servicios se consideró dependiente de la capacidad para demostrar su utilidad en la práctica clínica. La exigencia sobre los ensayos de validación deriva del paradigma sanitario basado en la evidencia (Sackett & Rosenberg, 1995). La demostración de la eficacia técnica de las TGs mediante evaluaciones contrastadas influía sobre el uso de la tecnología. A través de la realización de ensayos clínicos que muestren su utilidad técnica, así como la demostración de un aporte sustancial en una mejora clínica respecto a las herramientas en uso. Es decir, *"[...] el tema está en que el método actual está contrastado [...] lógicamente el clínico no sé si lo va a utilizar, quiero decir que no va a tener demasiado interés en cambiar [...]"*<sup>9</sup>. Por tanto, el desarrollo del mercado de las tecnologías genéticas/genómicas y su progresiva incorporación se consideró que mantenía una alta dependencia de su demostrada finalidad clínica.

Así, la necesidad de información contrastada sobre los efectos beneficiosos en la salud contradecía las iniciales afirmaciones sobre la aplicación clínica porque muchas de los TMG no cumplimentaban todas las fases de los procesos de ensayos clínicos exigidos (Roberts et al., 2017). Las exigencias sobre la validación contrastada del mercado sanitario entran en conflicto con las características de las TGs, dificultando significativamente la validación de estas tecnologías con los criterios exigidos por la administración (Guzauskas et al., 2012; Roth et al., 2011b). Los TMGs comercializados con su utilidad sanitaria corroboradas se consideraron más factibles para lograr la incorporación al mercado.

No obstante, los requerimientos sobre la demostración de la utilidad clínica fueron considerados un escollo salvable en muchos casos. La incorporación para el análisis de determinados grupos de pacientes podía establecerse a través de mecanismos como los proyectos de investigación. Así, se consideró que el acceso al mercado sanitario desde el punto de vista de la investigación era factible, estableciendo mecanismos para la demostración de nuevas tecnologías sanitarias. Sin embargo, las limitaciones de estas vías de incorporación eran mayores y dependientes de la disposición de las diferentes organizaciones sanitarias más que del propio mercado.

No obstante, la contradicción entre las percepciones se consideró derivada de dos posibles situaciones de uso de las tecnologías. Por un lado, la opinión de algunos participantes, contraria a una implantación relevante de la tecnología, se debía a su contacto con las TGs y la extrapolación de su propia experiencia a otras áreas de la práctica clínica. Por otro lado, la opinión sobre el peso de las TGs en la clínica podía estar distorsionada por el valor real otorgando a la información genética. La información genética podría constituir una parte de los protocolos analíticos que en realidad no condicionaban el procedimiento clínico actual. En

---

<sup>8</sup> Participante 15.

<sup>9</sup> Participante 9.

consecuencia, la visión sobre la implantación de las TMG e incluso las TGs indicaba un acceso lento y dificultoso como expresa el siguiente participante,

*“[...] El uso como herramienta de diagnóstico molecular a nivel práctico y uso en el laboratorio empezó de forma incipiente hace diez – doce años [...] el diagnóstico de determinadas enfermedades a nivel genético y todo lo que conlleva esta afectación se ha ido implementando mucho más despacio.”<sup>10</sup>*

La percepción sobre la implantación de las TGs también se encontró condicionada por la consideración de su utilidad en la práctica clínica. En este aspecto los participantes manifestaron posiciones discrepantes. Algunos de los participantes expresaron que las TGs son relevantes, útiles y equivalentes a otro tipo de técnicas diagnósticas. Por el contrario, otras opiniones establecían la irrelevancia de la información genética desde un punto de vista clínico porque la información genética aportaba datos limitados con relevancia terapéutica.

*“[...] disponer de todo el genoma, el tener todas sus globalidades te está dando mucha información pero no te está dando la realidad física, no te está dando el fenotipo [...]”<sup>11</sup>*

La importancia de la manifestación fenotípica de las enfermedades se consideró que estaba relacionada con el paradigma sanitario establecido en los sistemas de salud en la actualidad, donde el enfoque clínico se dirigía a establecer acciones reactivas ante las enfermedades. Las características de la información aportada por cada técnica analítica es clave para establecer acciones reactivas. La capacidad predictiva de la potencial evolución de una enfermedad aportada por las TGs difiere de la relación causal directa establecida mediante otras técnicas. Estas posiciones contradijeron algunas posturas recogidas en la literatura en las que se establece la disposición por parte de los médicos de asistencia primaria a la incorporación de nuevas técnicas analíticas genéticas como herramientas asistenciales (Carroll et al., 2016). Sin embargo, la percepción del *stakeholder* clínico no pudo considerarse homogénea, ni sus objetivos iguales, haciendo que el punto de vista de los diferentes niveles asistenciales pudieran diferir.

En su conjunto los participantes percibieron una escasa incorporación de TGs en la práctica clínica o al menos su implantación no fue considerada como generalizada, al margen de detectar o no dificultades añadidas. Incluso algún participante estableció que *“[...] se desconoce muchísimo el tema. El tema y la potencialidad del tema en cuestión sobre todo [...]”<sup>12</sup>*. Por lo tanto, la situación de las técnicas genéticas estaba muy relegada en el Sistema Sanitario Vasco con relación a otras tecnologías analíticas.

La percepción sobre la posición de las TGs en el mercado también fue controvertida, en concreto en el caso de las TMG que llegaron a considerarse de utilización escasa por la falta de incentivos para su uso por los clínicos (Relling & Evans, 2015). No obstante, fue significativa la equivalencia asumida por diversos *stakeholders* entre TGs y TMGs. En muchos casos las TGs,

---

<sup>10</sup> Participante 2.

<sup>11</sup> Participante 18.

<sup>12</sup> Participante 13.



técnicas para la identificación de alteraciones o variaciones en marcadores específicos del genoma, se consideraron equivalentes a los TGMs, productos complejos, basados en la identificación de variaciones en múltiples marcadores genéticos y posterior análisis mediante algoritmos matemáticos dando lugar a un único diagnóstico o a pautas sobre los criterios de tratamiento.

La consideración de las bases científicas de las TGs condujo a definir una barrera respecto a la implantación clínica, debido a la juventud del área científica. El campo sanitario requiere de conocimientos contrastados sobre la relación causal entre los resultados analíticos y la evolución de la enfermedad. Por el contrario, las TGs ofrecen información que en muchas ocasiones no establece una relación causal, “[...] *estos test de susceptibilidad, [ofrecen información que] ni es blanco ni es negro, es un gris y además con muchísimos matices.*”<sup>13</sup> Por lo tanto, desde el punto de vista de la clínica se apreció una actitud preventiva frente a la tecnología. No obstante, estas barreras frente a la incorporación de las TGs y TMGs guardaban en esencia iguales dificultades que las presentadas por otras tecnologías (Dean, Griffith, & Calantone, 2015).

La incorporación de estas tecnologías incidió sobre una singularidad de las TGs, la necesidad de un cambio en el paradigma clínico, por lo tanto, la profunda adaptación exigida podría dar lugar a su rechazo. Así, los requisitos para la incorporación de estas tecnologías son diferentes incluso respecto a otras tecnologías sanitarias, “[...] *no es lo mismo que un aparato o que un determinado bisturí o un determinado material que lo uso, lo veo..., los resultados [...] exigen demasiado esfuerzo por parte del clínico [...]*”<sup>14</sup>. Además, los periodos de maduración de nuevos TMGs son largos e introducen dificultades añadidas al proceso de incorporación. Una dificultad muy relevante desde el punto de la industria biotecnológica.

La percepción de los participantes estableció que a pesar de su baja presencia la evolución de la incorporación de las TGs y TMGs a la práctica clínica es progresiva en términos generales. Aunque la evolución se consideró altamente correlacionada con las patologías a las que se aplicaban. Así, la incorporación de los TMGs se vio que era favorecida cuando correspondía con la identificación o control terapéutico de enfermedades para las que existía tratamiento. De este modo, la velocidad de incorporación de las TGs fue una cuestión polémica y dependiente del enfoque de los diferentes *stakeholders*. Frente a la opinión de un ritmo de incorporación ágil y rápido (incluso con una evolución exponencial), también se manifestaron opiniones contrarias considerando el proceso demasiado lento, aunque progresivo. La incorporación se consideró dependiente del tipo y volumen de información aportado por la tecnología, “[...] *las TGs nos ofrecen mucha información [...] que necesita volver al mundo clínico para ser puesta en valor, sino los clínicos vamos a sufrir una saturación de información que no podemos manejar.*”<sup>15</sup>

---

<sup>13</sup> Participante 14.

<sup>14</sup> Participante 8.

<sup>15</sup> Participante 7

La comparación entre TGs y TMG ofreció a priori una ventaja a los TMGs porque se consideraba que tenían mayor relación con los criterios causales de las enfermedades, es decir, “[...] [los clínicos] están acostumbrados a manejar siete – diez variables, necesitas algoritmos [...] capaces de extraer la información [...]”<sup>16</sup>. Así, el uso de tecnologías que aportaban paradigmas sanitarios diferentes requería una aceptación lenta, incrementando la velocidad de acceso de modo equivalente al tiempo y volumen de productos en el mercado. No obstante, las opiniones sobre la función diagnóstica de los TMGs fueron diversas. Los resultados establecieron que los test diagnósticos no disponían de gran desarrollo entre otras cosas porque “[...] lo difícil es poder tener unos test que efectivamente te digan de forma fehaciente si vas a tener riesgo [...]”<sup>17</sup>.

La aceleración en la incorporación de nuevos productos a las carteras de servicios quedaba también condicionada por la industria biotecnológica. La industria se consideró el mejor proveedor de información requerida por el sistema sanitario y dispone de capacidad de ejercer presión en los procesos de toma de decisiones. No obstante, no fue valorado como el prescriptor principal de estas nuevas tecnologías, otorgando este papel el cuerpo sanitario. Además, la industria también constituye un agente de presión en diferentes niveles de los procesos de incorporación.

La capacidad de influencia de la industria está condicionada por criterios económicos, “[...] en otros países donde hay reimbursement ya está aceptado. Lo incorporan porque saben que luego se va a ahorrar en una terapia o se va a ahorrar en días de estancia porque diagnostican antes [...] [estableciendo] el valor añadido que produce el proceso [...]”<sup>18</sup>. El éxito de las TMGs se relacionó con su capacidad para crear valor con relación a diferentes técnicas (Brown, 2010; Garrison Jr & Austin, 2007).

El desarrollo e incorporación al mercado plantea dificultades tanto para los TMGs y procedimientos analíticos, como para TGs con relación farmacogenética. Sin embargo, una vez logrado el acceso y la incorporación de la tecnología a las carteras de servicios el mercado se consideró mucho más estable. Sin embargo, los criterios de decisión para la incorporación de estas nuevas tecnologías estaban condicionados por los costes sobre el sistema, siendo éste un criterio muy relevante. Si bien la reducción del coste podría entenderse como una reducción del precio relativo a la técnica o los servicios, los criterios económicos se consideraron de modo relativo. Es decir, la decisión para la inclusión de nuevas tecnologías se relacionó con la razón entre el incremento de coste respecto al beneficio aportado.

En su conjunto se estableció que el coste de la modificación diagnóstica (con relación al impacto en el presupuesto más que al coste-efectividad) junto con el conocimiento sobre las diferentes técnicas y test y la información aportada por la tecnología constituyeron dos criterios que podían condicionar el mercado. Tanto el coste como la capacidad de información

---

<sup>16</sup> Participante 7

<sup>17</sup> Participante 16.

<sup>18</sup> Participante 3

ha constituido un elemento relevante en otros sistemas sanitarios y constituyen una dificultad para el acceso al mercado de estas tecnologías (Chan & Ginsburg, 2011).

Las TGs y especialmente los TMGs fueron consideradas tecnologías jóvenes que debían evolucionar para consolidar su conceptualización y las bases científicas que la avalan y poder extenderse su aplicación clínica. La consolidación de los criterios científicos se consideró un aspecto crítico para el desarrollo de una industria durante el desarrollo de nuevos TMGs. Si bien la validación científica constituye un elemento relevante de todas las empresas relacionadas con la transferencia de conocimiento al mercado (Zander & Kogut 1995; Audretsch, Lehmann, & Wright 2014), en el caso de los mercados sanitarios son mayores debido a las implicaciones sobre los usuarios.

Desde el punto de vista actual el conjunto de participantes consideraron que las tecnologías con base genética debían ganar más peso dentro del campo sanitario de modo progresivo. En especial con relación a aspectos sanitarios relacionados con la salud pública y la medicina preventiva. “[...] *los test genéticos van a ahorrar muchas pruebas de imagen estas cosas, van a seleccionar la población, [...] van a definir [mejor] las poblaciones [...]*”<sup>19</sup>. Sin embargo, el campo de la medicina preventiva es un área poco desarrollada desde esta perspectiva. A pesar del uso de las TGs desde un enfoque de epidemiología clínica, estas herramientas todavía no constituyen criterios generalizados para el diseño de políticas públicas.

El área funcional de los TMGs se estableció en el campo de la farmacogenética, así “[...] *cada vez más, las empresas de farma tienen gente dedicada a hacer estudios de farmacogenómica.*”<sup>20</sup>, “[...] *los [test] relacionados con medicamentos son una potente fuente de ingresos [...]*”<sup>21</sup>. En el caso de los TMGs asociados a fármacos la comprensión de los resultados por parte del cuerpo sanitario y la asociación entre la industria biotecnológica y la farmacéutica se consideraron elementos que ofrecían mayor impulso. Los recursos de las industrias farmacéuticas son muy superiores a la industria biotecnológica en general, esta última constituida en gran número por spin-offs de tamaño pequeño – medio (Lizartza, 2009). La capacidad de innovación y lanzamiento de estas empresas está desfavorecida con relación a las grandes organizaciones.

En esta misma línea, se constató la relevancia de los proyectos de colaboración interinstitucional para la pequeña industria biotecnológica. Mecanismos que permiten contribuir a la implantación de nuevas tecnologías mediante el conocimiento de los requisitos mutuos, tanto del sistema sanitario como de la industria. Al mismo tiempo, contribuyen a establecer el encaje que pudiera existir entre los recursos de la organización y las necesidades del mercado (Kohli & Jaworski, 1990; Narver & Slater, 1990) y poder adaptar su gestión estratégica (Freeman, 1984), tanto de las organizaciones sanitarias como de la industria. Uno de los participantes indica estos mecanismos de acceso como:

---

<sup>19</sup> Participante 12.

<sup>20</sup> Participante 3.

<sup>21</sup> Participante 12.

*“[...] Demotek es una unidad que permite hacer proyectos pilotos de demostración de que esa nueva tecnología se puede introducir, es decir, se prueba y se ve si es eficaz o no [...]”<sup>22</sup>*

Con todo ello, la percepción de algunos participantes con relación a la incorporación de las TGs a la práctica clínica se establecía siempre que se estableciese el aval de los laboratorios clínicos. La incorporación de nuevas técnicas en biología molecular ofrecía la oportunidad para la incorporación de procedimientos más rápidos y que en muchos casos daban lugar a una reducción de la carga económica sobre el presupuesto (Santos, van der Werf, Gibson, Byrne, & Amer, 2017).

Los participantes remarcaron la diferencia entre TGs y TMG desde el punto de vista de la analítica clínica. La mayoría de los TGM implicaban una subcontratación de los procesos analíticos y las decisiones clínicas con relación a los resultados ofrecidos por el test de la industria biotecnológica, mientras que las TGs daban lugar a un incremento en los procesos analíticos que podía realizarse de modo interno a la organización sanitaria.

Las TGs y los TMGs requieren una adaptación mutua entre las necesidades establecidas por el mercado y los resultados ofrecidos por los diferentes productos y servicios. El enfoque planteado desde diferentes corrientes de pensamiento en relación al acceso al mercado (Kohli & Jaworski, 1990; Narver, Slater, & MacLachlan, 2004), así como teorías de gestión estratégica como la teoría de la contingencia (Ven, Ganco, & Hinings, 2013) plantean la necesidad de adaptación de la industria biotecnológica a las condiciones exigidas por el mercado sanitario. Así, la adaptación de la industria biotecnológica debe responder a los enfoques de gestión estratégica establecidos en corrientes como la *“Teoría de los stakeholders”* (Wicks & Keevil, 2014).

### **5.1.2. FACTORES QUE AFECTAN A LA INCORPORACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS Y TEST GENÓMICOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA.**

La posibilidad de que las TGs puedan ser implantadas en la práctica clínica depende de diversos factores que condicionan el proceso, al margen de la aprobación de las tecnologías por las autoridades sanitarias (Schuck, Marek, Rogers, & Pacanowski, 2016). La consideración de los mismos y lograr que la industria sea capaz de modificar o solventar las dificultades permiten un mejor desarrollo del mercado (Jaworski & Kohli, 1993; Narver et al., 2004). Además, los factores emergen desde aspectos diversos que en muchos casos no se relacionan con las características propias de la tecnología e implican a diferentes *stakeholders* (Freeman, 1984).

A lo largo de los diferentes apartados se establecen aquellos factores considerados relevantes por los diferentes *stakeholders* analizados y que pueden conducir al fracaso de un TMG en el mercado sanitario.

---

<sup>22</sup> Participante 1.

### 5.1.2.1.LA FORMACIÓN DEL CUERPO SANITARIO.

La evolución de la implantación de las TGs en los diferentes campos clínicos mantiene una relación directa con las diferentes especialidades clínicas. Las especialidades que abordan aspectos moleculares de las enfermedades mostraron una evolución más favorable que otras ajenas al uso de este tipo de técnicas, como la traumatología o la cirugía, en las que los aspectos más mecánicos tienen mayor relevancia. Así, entre los condicionantes de acceso al mercado debe subrayarse la especial relevancia los clínicos. Durante el proceso de incorporación de nuevas tecnologías *“[...] el clínico no recela para nada, al revés, está deseando que le den herramientas diagnósticas”*<sup>23</sup>. Por lo tanto, los procedimientos de inclusión de nuevas tecnologías están favorecidos cuando los clínicos muestran una actitud favorable, aunque la decisión sobre incorporación a las carteras de servicio se lleva a cabo por la dirección del sistema sanitario.

La implantación de las diferentes TGs presenta dificultades incluso en áreas clínicas que requieran mayor información a nivel molecular para poder abordar la enfermedad. Así, pudo concluirse que existe divergencia respecto a las especialidades que hacen uso de las TGs. En el Sistema Sanitario Vasco la implantación de estas tecnologías corresponde con *“[...] las relacionadas con la oncología y los relacionados con la neuropediatría [...]”*<sup>24</sup>. El sesgo producido entre las diferentes especialidades está condicionado por las características técnicas y el desarrollo biotecnológico asociado a la especialidad. Al mismo tiempo se dedujo que el bajo uso de las TGs está relacionada con las características de cada especialidad, es decir, existen *“[...] colectivos que tienen más tendencia a estar informados o probar cosas nuevas [...]”*<sup>25</sup>. Por el contrario, otras especialidades están más condicionadas por protocolos de actuación clásicos, *“[...] eso está un poco condicionado por el guion de la especialidad.”*<sup>26</sup>. No obstante, la existencia de sesgo entre las especialidades clínicas fue discutida al manifestar alguno de los participantes sus dudas sobre las diferencias,

*“No creo que haya especialidades que tengan o que sean más proclives que otras [al uso de tecnologías genómicas]”*<sup>27</sup>.

La juventud de la genética molecular y su escasa aplicación clínica podrían conducir a que se produzca un sesgo adicional respecto a la edad de los profesionales. Sin embargo, la opinión de los participantes fue contraria respecto a la existencia de estas diferencias específicamente relacionadas con la edad de modo general. Los participantes hicieron hincapié en que los criterios que podían introducir diferencias de uso estaban más relacionados con la formación de los profesionales y la necesidad de un cambio en los programas formativos. La existencia de un patrón de edad podría deberse a las trayectorias formativas y no a la edad propiamente dicha. Las opiniones contradijeron algunos resultados recogidos en la literatura respecto a los

---

<sup>23</sup> Participante 15.

<sup>24</sup> Participante 6.

<sup>25</sup> Participante 1.

<sup>26</sup> Participante 12.

<sup>27</sup> Participante 2.

patrones de edad de los participantes durante la incorporación de tecnologías farmacéuticas (Huskamp et al., 2013). La literatura también establece un patrón de edad que diferencia la adopción y correcto uso de estas TGs (Anhang Price, 2010). Sin embargo, los resultados aportados por dichos estudios no profundizan sobre los criterios que dan lugar a las diferencias, la edad o la diferencia en la formación entre profesionales condicionada por la edad.

En la actualidad el paradigma sanitario es reactivo frente a las enfermedades, es decir, las acciones clínicas se producen después de que las enfermedades se hayan manifestado (reaccionan frente a ellas). En palabras de uno de los participantes se definió que “[...] *El leit motif del sistema nacional de salud es atender a enfermos, el siguiente prevenir enfermedades, pero lo fundamental consiste en atender a enfermos.*”<sup>28</sup> La etiología de las enfermedades no es considerada un aspecto relevante para la práctica clínica. Por lo tanto, la información sanitaria proporcionada por TGs y la información requerida por los clínicos se encuentran “*conceptualmente separadas*”. En consecuencia, las TGs que logran una mejor y más amplia implantación en el sistema sanitario corresponden con test farmacogenómicos, “[...] *ahora está muy de moda el “Companion Diagnostics”, es decir, poder diseñar o poder desarrollar pruebas diagnósticas que te permitan introducir fármacos asociados.*”<sup>29</sup>; o que den lugar a la confirmación de una enfermedad. No obstante pudo establecerse como punto de vista común a todos los *stakeholders* que los médicos muestran desinterés por estas nuevas tecnologías. El desinterés no solo se produce en los profesionales más veteranos sino que también en las nuevas generaciones, constatando la falta de cambio en el paradigma sanitario y los programas formativos. La falta de interés de los clínicos produce relevantes problemas en la incorporación de las TGs porque son los impulsores de su uso en la práctica clínica (Manolio, 2016).

El paradigma sanitario actual contrasta con el modelo aportado por los TGs, que abordan modelos preventivos, mediante la estimación de los riesgos de sufrir enfermedades de los individuos. La educación basal de los médicos y los procedimientos formativos deben variar para lograr un mayor conocimiento en genética y posibles aplicaciones clínicas. En palabras de algunos participantes se manifiesta que,

*“[...] los nuevos médicos habrán visto algo de genética, los que ya tienen una edad no sé ni sabrán de la existencia de Mendel [...]”<sup>30</sup>; [...] la formación en genética no existe prácticamente en la carrera de medicina, en los últimos años un poquito más pero prácticamente inexistente. Además las personas que están tomando las grandes decisiones en este momento pues son personas que lógicamente no tienen treinta años, tienen algunos más [...]”<sup>31</sup>.*

La situación de falta de formación específica en el campo de la genética ha sido confirmada en diferentes áreas sanitarias (Feero, Manolio, & Khoury, 2014; Stephenson, 1997). Una vez más

---

<sup>28</sup> Participante 12.

<sup>29</sup> Participante 2.

<sup>30</sup> Participante 16.

<sup>31</sup> Participante 17.

se ha tenido en consideración los problemas derivados de la formación de los clínicos. La generación de conocimiento genético es muy superior a la capacidad de adaptación de los programas formativos en medicina (Korf, 2002, 2013). La carencia de conocimiento en la materia también se extiende más allá de los estudiantes en medicina en el campo de la salud, constando una falta de formación en genética en el campo sanitario de manera generalizada.

La percepción común de los participantes estableció que las tecnologías relacionadas con la biología molecular y la genética son relevantes para el campo sanitario. En palabras de uno de los participantes se estableció que “[...] *Todo lo que sean PCR’s van a ser unas técnicas que se utilizarán y necesitarán lo mismo que se necesita hacer una FISH*”<sup>32</sup> [...]”<sup>33</sup>.

No obstante, la relevancia en la práctica clínica fue discutida, como se ha indicado previamente. La percepción de falta de relevancia clínica y el escaso valor aportado por sus resultados frente a las complejidades psicosociales y éticas (Guttmacher et al., 2004; Houwink et al., 2011; Kemper et al., 2010; Metcalfe et al., 2002; Phimister, Feero, & Guttmacher, 2012) han dado lugar a una pérdida de relevancia en los procedimientos educativos.

Los programas formativos en medicina en el caso de España se componen de un cuerpo formativo común que se diferencia durante el procedimiento de especialización, así, la formación en genética tiene que aplicarse desde los niveles académicos iniciales (Eriksen, 2015) para poder afrontar los nuevos retos sanitarios (Casanova Dias et al., 2017). Las opiniones de algunos de los participantes establecieron que las necesidades en el campo de la genética eran subsanadas durante el proceso de especialización clínica. Pero las diferencias formativas carentes de unos conocimientos formativos básicos mantendrían las diferencias formativas y continuaría dificultando la implantación de TGs desarrolladas para áreas clínicas no relacionadas en la actualidad con la genética. Incluso puede establecerse que la capacidad para una formación posterior depende de los intereses particulares de los médicos individualmente. “[...] *dentro de las diferentes disciplinas lo que al final acabas encontrando son personas que quieren colaborar y que se van a esforzar* [...]”<sup>34</sup>. Como consecuencia, el conjunto de los profesionales médicos muestran conocimientos escasos en genética, aunque existan notables excepciones. La diversidad formativa en genética conduce a una estimación por parte de los participantes que consideró que “[...] *el noventa por ciento de los médicos no se sienten cómodos trabajando los datos genéticos. Hay un diez por ciento que son muy buenos y dominan el tema sobre terapias que están condicionadas en función de los datos genéticos* [...]”<sup>35</sup>.

La capacidad para la formación de los profesionales en el campo de la genética asumiendo la falta de bases aportada en la educación básica ha sido abordada desde diferentes teorías sobre educación. El análisis realizado desde la teoría del aprendizaje en adultos, el modelo de

---

<sup>32</sup> PCR: Técnicas de biología molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa. FISH: Técnica citogenética para el marcaje mediante sondas fluorescentes.

<sup>33</sup> Participante 15.

<sup>34</sup> Participante 1.

<sup>35</sup> Participante 3.

los programas lógicos y la teoría evolutiva para el desarrollo de la educación médica consultiva en genética y genómica (Gaff, Aitken, Flouris, & Metcalfe, 2007). Sin embargo, los estudios han demostrado que el acceso a información en sí mismo no es suficiente para favorecer la implantación de las TGs en la clínica. El uso de las TGs en diferentes áreas requiere de cambios en el paradigma sanitario, es decir, cambios culturales en los clínicos (Feero et al., 2014).

La comparación de los diferentes marcos formativos ha establecido cuatro requisitos dirigidos a la alfabetización en genética, a) el reconocimiento de una necesidad, b) la definición de los conocimientos y habilidades requeridos, 3) el desarrollo e implementación de los programas educativos y 4) la evaluación de los resultados (Gaff et al., 2007). En la actualidad, la modificación de los programas formativos dista de lograr los puntos comunes establecidos, aunque el reconocimiento de la necesidad en algunas áreas clínicas se esté produciendo. El reconocimiento de las herramientas genéticas en gran medida está siendo impulsado por la presencia de las TGs y su relevancia clínica en la literatura científica. Sin embargo, la relevancia de las TGs no es tan evidente en el caso de áreas clínicas en las que la investigación mantiene un ritmo de desarrollo más lento.

Las dificultades de la incorporación de las TGs en la clínica no solo se derivan de una carencia de formación de los clínicos. La comprensión de los fundamentos clínicos de las enfermedades desde el punto de vista de los tecnólogos también dificulta la implantación de los análisis genéticos. La identificación de marcadores sin una fundamentación clínica tampoco da lugar a su uso práctico. Uno de los participantes afirmó que, “[...] muchas empresas pueden lanzar marcadores que si no se basan en evidencia y si no tienen una validación no se van utilizar.”<sup>36</sup> La capacidad de comprensión de las enfermedades y las necesidades clínicas bloquean la implantación de las TGs, y en muchos casos la falta de comprensión deriva de una carencia de conocimiento.

La formación como factor limitante del uso e implantación de las TGs estudiada sobre el Servicio Vasco de Salud también han sido analizadas en otros contextos internacionales. Los resultados han determinado la existencia de diferencias significativas entre países (Thurston, Wales, Bell, Torbeck, & Brokaw, 2007). La opinión de uno de los interlocutores establece la diferencia comparativa:

*“[...] yo he notado diferencia cuando han tenido una etapa de formación en el extranjero, [...] hay gente que ha tenido buena formación [en otros países] y esa gente veo que está dispuesta a incorporar nuevas tecnologías, que está intentando ver qué es lo nuevo [...]”<sup>37</sup>.*

El desarrollo del interés en el cuerpo clínico se está produciendo por la intensidad comercial de la industria en muchos casos. La acción comercial de la industria ha hecho que la formación sean asumida por la industria, en muchas áreas clínicas en las que se están desarrollando las TGs (Weitzel, Aquilante, Johnson, Kisor, & Empey, 2016). La formación ofrecida por la industria biotecnológica está condicionada a determinadas áreas sanitaria y da lugar a una mayor

---

<sup>36</sup> Participante 13.

<sup>37</sup> Participante 17.



diferencia entre los perfiles formativos de los profesionales. El objetivo seguido por la industria consiste una mejora de las condiciones del mercado objetivo para la promoción e implantación de sus productos más que la formación para el desarrollo profesional de los clínicos en sí misma. El siguiente entrevistado resume las opiniones de los participantes:

*"[...] la industria es la que ofrece la formación, porque si no la hiciese la industria [no habría formación porque] desde luego no lo hace la administración. [...] a la industria no le interesa excesivamente las cuestiones técnicas y si le interesa explicar la bondad de su tratamiento."*<sup>38</sup>

La carencia de formación se planteó como un problema que podía ser superado mediante los mecanismos de colaboración entre diferentes grupos profesionales del sector clínico, la investigación y la industria sanitaria. En palabras de uno de los interlocutores se estableció que, *"[...] [la medicina y la investigación genética] Son dos mundos que yo no veo separados y creo que los avances se han logrado cuando se ha intentado trabajar en conjunto y lograr que el medico se implique en la investigación y que el investigador hable el mismo lenguaje que médico."*<sup>39</sup> Sin embargo, la carencia de una formación básica en la materia interfiere en los procesos de colaboración. Durante los procesos de colaboración *"[...] cuando se trabaja en conjunto te encuentras que la colaboración es posible técnicamente pero conceptualmente es muy difícil [...]"*<sup>40</sup>.

Las barreras conceptuales conducen incluso a carecer de un lenguaje común entre las diferentes disciplinas en el campo, como consecuencia, los equipos multidisciplinares coordinados no logran instaurarse en la actualidad en el campo de la investigación y desarrollo genético. Pero el rápido avance técnico que se está dando conduce a la necesidad de establecer puentes de colaboración entre las diferentes áreas de conocimiento. No solo mediante la capacitación de especialistas clínicos en la materia sino por la diversificación de funciones cuyos resultados puedan ser compartidos por la existencia de un lenguaje común. Debe remarcar que la industria contribuye en muchos casos a cubrir servicios técnicamente complejos, *"[...] el tema de biomarcadores en metabolómica los equipos son muy complejos todavía [...]"*<sup>41</sup>, cuya inclusión en los servicios sanitarios plantearía grandes dificultades. Por lo tanto, lograr alcanzar un modelo conceptual común entre los profesionales sanitarios y la industria o los biotecnólogos permitirían un mayor desarrollo, implantación y uso real de las TGs.

Es importante subrayar, sin embargo, que existe un verdadero debate entre los *stakeholders* sobre el campo de la formación interdisciplinar en la investigación y la práctica clínica. Algunos participantes mantienen posiciones contrarias sobre las dificultades que la falta de formación o marcos conceptuales comunes producen sobre el acceso al mercado de las TGs. La opinión de estos participantes estableció que el uso de una tecnología no requería conocimientos específicos en una materia, por ejemplo *"[...] ¿cuál es la formación de un clínico en física?... Y*

---

<sup>38</sup> Participante 11.

<sup>39</sup> Participante 14.

<sup>40</sup> Participante 17.

<sup>41</sup> Participante 1.

*sin embargo manejan todas estas máquinas de imagen ¿no? [...]*<sup>42</sup>. El uso de las TGs por parte de los clínicos debe centrarse en la implementación de soluciones a los resultados clínicos, mientras que los servicios analíticos deben establecer las relaciones causales entre la genética y los procesos de las enfermedades.

Al margen de las diferencias respecto a los matices particulares los participantes concluyeron en la importancia de la formación básica para la incorporación de nuevas tecnologías basadas en el conocimiento genético. La formación requiere de cambios profundos en los programas formativos que se verán reforzados con la evolución de la investigación sobre genética clínica. Además, la modificación de la formación debe establecerse tanto respecto a los clínicos como a biotecnólogos con el fin de desarrollar un lenguaje conceptualmente común que favorezca el desarrollo clínico.

### 5.1.2.2.LA REGULACIÓN GUBERNAMENTAL.

Las leyes que regulan la investigación biosanitaria así como la variada normativa legislativa en torno a diferentes aspectos relacionados con la biología molecular también constituyen un condicionante para la implantación de las tecnologías con base genética.

El volumen de regulación constituyó un aspecto controvertido entre los diferentes participantes. En el caso de España, la normativa reguladora que recoge las disposiciones principales respecto a la investigación y evaluación de las TGs corresponde a la ley de investigación biomédica (Ley 14/, 2007). Sin embargo, el desarrollo de las TGs está sujeto a diversa normativa adicional. Así, algunos de los entrevistados consideraban que el grado normativo era demasiado extenso y coartaba el desarrollo tecnológico. Las palabras de un entrevistado establecieron que *“[...] no consigues [saber] nunca por donde va”*<sup>43</sup>; *“[...] [la normativa] no sé hasta qué punto se adecúa o tiene que ser una normativa más abierta [...]”*<sup>44</sup>. Por el contrario, otros participantes manifestaban que la legislación era la adecuada, *“[...] yo creo que es bueno tenerlo así de regulado”*<sup>45</sup>. A pesar de las discrepancias se estableció que las TGs presentaban regulaciones legislativas diferenciales respecto a otro tipo de tecnologías sanitarias, estando condicionadas por las funciones asociadas. En el caso de la asociación de los TGs a la administración de fármacos, la norma de aplicación corresponde a la regulación relativa al control y aprobación de medicamentos, mientras que en caso de otras funciones, la aplicación normativa equivale a otro tipo de dispositivos sanitarios mucho más reducida (López-Valcárcel & Domínguez, 2006; Novelli, Ciccacci, Borgiani, Papaluca Amati, & Abadie, 2008). Pudo extrapolarse que el rango legislativo de aplicación corresponde con la diferente capacidad para inferir daño sobre la salud de los pacientes de las diferentes TGs mediante las decisiones tomadas a partir de los resultados ofrecidos.

---

<sup>42</sup> Participante 18.

<sup>43</sup> Participante 17.

<sup>44</sup> Participante 1.

<sup>45</sup> Participante 18.

Además, la opinión general estableció la carencia de normativa específica relativa a éstas tecnologías, [...] *la genética clínica en este país no existe como especialidad, no tenemos estándares de diagnóstico [...]*<sup>46</sup>. Esta opinión es concordante con diferentes aportaciones que requieren el desarrollo de normativas específicas por organismos como la FDA y EMA en áreas como la oncología (Robson, Storm, Weitzel, Wollins, & Offit, 2010). La variedad y complejidad normativa existente conduce a la ineficacia del marco regulador.

Las características de los procedimientos para la aprobación y estandarización de los productos sanitarios fueron debatidas. En particular, la necesidad de aprobación de los proyectos de investigación por parte de los comités éticos de investigación clínica. Los procedimientos fueron cuestionados por diversos participantes al considerar que podían llegar a suponer un obstáculo para el desarrollo de las tecnologías. En palabras de uno de los participantes se estableció que,

*"[...] el mayor freno para conseguir reproducir y extrapolar [resultados] es que tú tienes que pasar comités de ética, comités de ensayos clínicos [...]"*<sup>47</sup>.

Las críticas abordan la percepción de los participantes respecto a las responsabilidades de los comités. La opinión generalizada concluyó que las funciones desarrolladas por los comité con relación al control burocrático o formal de los proyectos bajo aprobación, tanto investigación como desarrollo. En el caso concreto de las TGs se manifestó la posible carencia de criterios técnicos en los procesos de evaluación de los proyectos, entre otras razones por la composición no técnica de sus miembros. Las dudas sobre las valoraciones incidieron en que *"[...] muchos de los [comités] éticos a veces se plantean problemas inexistentes y a veces hay problemas que son irresolubles [...]"*<sup>48</sup>. La alusión de uno de los participantes a una situación particular mostró los elementos que conducen a la percepción sobre el bajo criterio técnico de los comités éticos,

*"[...] un proyecto de células madre mesenquimales adultas, nos costó muchísimo que lo aprobasen, ¿por qué?, porque el comité no estaba seguro como eran las células madre."*<sup>49</sup>

Otro de los participantes indicó que *"tiene que haber consejos reguladores de casi todo, el problema es que quienes son las personas que forman parte de ese consejo regulador y que experiencia tiene en lo que están regulando."*<sup>50</sup>

Los diferentes aspectos relacionados tanto con los requisitos legales como los procedimientos administrativos conducen a la asunción de mecanismo burocráticos que no responden a las necesidades planteadas tanto por el área de la investigación como el mercado sanitario o la industria.

---

<sup>46</sup> Participante 14.

<sup>47</sup> Participante 10.

<sup>48</sup> Participante 6.

<sup>49</sup> Participante 17.

<sup>50</sup> Participante 13.

La mejora de la eficacia de los procedimientos de control y aprobación de los proyectos requeriría una reforma de los comités, tanto para la aprobación de proyectos de investigación como para la comercialización de TGs. Este aspecto trató de ser respondido mediante la modificación legislativa aprobada en diciembre de 2015 respecto a la regulación de los ensayos clínicos. El real decreto 1090/2015 estableció una modificación de los criterios para la regulación de las funciones de los comités éticos de investigación sanitaria (RD 1090/, 2015).

Los participantes también aludieron a la necesidad de evitar la dispersión de los requisitos normativos. Así, en palabras de uno de los participantes se estableció que “[...] *[la normativa debe estar] orientada a la seguridad, más que a la eficacia y eso es básico. Y a los principios éticos. Y no mucho más [...]*”<sup>51</sup>.

Como consecuencia de las restricciones normativas se entiende que no siempre se lleva a cabo una aplicación real de la normativa vigente. Así, respecto al uso de las TGs se estableció que en caso de que no se produzca la validación de una tecnología para el uso clínico generalizado se utilizan procedimientos alternativos para el análisis, como la inclusión de los pacientes en proyectos de investigación. De este modo, la normativa en vigor se considerada ineficaz para el desarrollo y aplicación de las TGs en la práctica clínica de un modo ordenado.

Al mismo tiempo se establecieron las dificultades propias del marco legislativo respecto al control de las TGs en función a la velocidad de desarrollo. El ritmo de evolución del conocimiento científico es muy elevado respecto al desarrollo legislativo. Por lo tanto, a pesar de que la ley trate de regular todos los aspectos posibles no puede abarcar la evolución de los cambiantes requisitos establecidos por la investigación y las posibilidades de transferencia tecnológica al mercado. Es decir, “[...] *yo creo que, que es muy difícil controlar el caos, controlar la incertidumbre [aportada desde el campo de la investigación] [...]*”<sup>52</sup>. La regulación se establece con posterioridad a la existencia de productos o resultados de la investigación que requieren control normativo.

Con todo ello, los participantes concluyeron en la necesidad de una coordinación de las diferentes normas que permitan conocer de modo único la regulación sobre la materia. La coordinación debe estar dirigida hacia el control de las diferentes fases de desarrollo e implantación de las TGs en el mercado de modo adecuado a sus características. La situación de desarrollo en la que se encuentran actualmente las tecnologías no solo conlleva a un incremento de las dificultades para el desarrollo del mercado de las TGs, sino que en determinados aspectos, la ley no logra el objetivo de controlar el mercado de las TGs.

Desde el punto de vista del desarrollo de las TGs se estableció la relación inversa existente entre la complejidad de la tecnología y el desarrollo de la industria biotecnológica, porque la regulación “[...] *es inhibitoria total [para el desarrollo industrial]*”<sup>53</sup>. La legislación vigente exige largos y complejos sistemas de control de las tecnologías exigidos a los laboratorios de

---

<sup>51</sup> Participante 7.

<sup>52</sup> Participante 7.

<sup>53</sup> Participante 17.

investigación y a la industria. Tanto para el desarrollo de proyectos de investigación como para su comercialización de nuevos test. La controversia ética respecto a las exigencias establecidas en la ley es manifiesta a la luz de diferentes estudios (London & Kadane, 2002). En el caso de las TGs son múltiples las aportaciones que reclaman regulaciones específicas respecto a los mecanismos de aprobación, considerando las características específicas de la tecnología (Guzauskas et al., 2012; Roth et al., 2011b).

Si bien las manifestaciones de los participantes podrían concluir en la necesidad de una flexibilización de la estructura legislativa para incrementar el desarrollo de nuevas TGs, los entrevistados mantuvieron la opinión contraria. Los interlocutores abogaron por un incremento en determinados aspectos normativos. En particular se manifestó la necesidad de una mejor adecuación en materia de control y privacidad de los datos genéticos obtenidos de los test aplicados a los pacientes. En particular, el control de los riesgos sobre la identificación de los pacientes a través de la información genética. Este riesgo está acentuado en el caso del uso de nuevas técnicas genéticas de secuenciación masiva (Liu et al., 2012; Lowrance & Collins, 2007). Aunque el análisis más específico relacionado con las enfermedades mendelianas también puede conducir a la identificación de pacientes (Wright, Koornhof, Adeyemo, & Tiffin, 2013).

En el caso de España la ley de protección de datos de carácter personal está regulada (Ley 15/, 1999) y guarda especial cuidado respecto a los datos identificativos derivados de la acción sanitaria. Sin embargo, la protección de los datos debe ser abordada con especial cuidado en la industria suministradora de servicios analíticos. Los riesgos sociales que implican para los pacientes en cuanto a la contratación de seguros privados o efectos laborales (Ameer & Krivoy, 2009; Skirton, Goldsmith, Jackson, & O'Connor, 2012) son muy elevados por lo que se exige un alto control de esta información. El uso descontrolado de la información genética podría desencadenar acciones discriminatorias en la población consecuencia de sus características (Lemmens & Bahamin, 1998; Wertz, 1999).

Con relación al desarrollo normativo, la opinión de los participantes también incidió en la necesidad de regular el acceso a los servicios de análisis genético de los pacientes cuando no existe supervisión facultativa. Los servicios ofrecidos por la industria de modo directo a los pacientes, "*Direct-to-Consumer*" plantean problemas en opinión de los participantes. La razón de la oposición al servicio directo de la industria al usuario se relacionó con la necesidad de supervisión clínica de la información que llega a los pacientes para la correcta comprensión del alcance de las repercusiones sanitarias. La información genética es un elemento altamente sensible como para no controlar su acceso y verdadero alcance sanitario sobre el individuo analizado. Además, la falta de control técnico sobre la información transmitida a los pacientes puede tener efectos contraproducentes para los pacientes. La preocupación sobre la falta de capacidad de la población general para la comprensión del alcance sanitario de sus características genéticas manifestada por los participantes pudo resumirse en las palabras de un interlocutor que manifestó que,

*“[...] la población tiene que saber de las consecuencias de hacerse una determinada prueba ¿no? [...] no sé si la población [tiene que saber] todas las bombas de relojería que tiene dentro [...]”<sup>54</sup>.*

El acceso a la información constituye una cuestión controvertida en especial desde el punto de vista pediátrico, porque puede llegar a condicionar las acciones futuras en salud (Lupton, 1993) y tiene un gran impacto psicológico sobre las familias (Henegan & Robin, 2010). Además la información aportada puede sobreestimarse confundiendo las potencialidades de los resultados en salud ofrecidos por la tecnología con la realidad sanitaria en la que se encuentra un paciente (Gollust, Hull, & Wilfond, 2002). Al mismo tiempo, los servicios analíticos realizados por la industria directamente sobre los pacientes solo requieren una muestra recogida en el domicilio, carente de la información específica que posibilita la emisión de un consentimiento informado. Este aspecto establece un nuevo punto de conflicto.

Respecto a la constatación de la utilidad de los servicios *Direct-to-consumer*, a pesar del control garantizado por la normativa para la validación técnica de los test genómicos al mercado no existe un control sobre la utilidad de todos los productos. De este modo, pueden acceder al mercado productos no validados con los estándares requeridos a otras tecnologías sanitarias. Este efecto se produce por una menor regulación de los productos previos a su comercialización en el mercado sanitario gracias a la Directiva Europea sobre tecnologías In Vitro (DIRECTIVA 90/385/CEE, 1990). La normativa fue modificada por la Decisión de la Comisión 2002/365/CE y constituida derecho interno de los países miembro.

Los participantes hicieron énfasis en las dudas sobre el acceso y control de las TGs cuando son ofrecidos directamente al público general desde la industria, porque *“[...] el problema que tenemos es quien lo tiene que pedir [el test], puede ser el individuo motu proprio, tiene que ser su médico, que requisitos tiene que tener el laboratorio, que autorizaciones tiene que tener y a quien se debe entregar el informe. Porque claro, si es un médico, pues está claro que se lo tenemos que entregar al médico, pero si viene un particular y según qué tipo de análisis sea es comprometido, porque moralmente no puedes dárselo a él [...] es necesario saber a qué profesional se lo tienes que dar”<sup>55</sup>.* Esta carencia de regulación específica para el control de este tipo de tecnologías también se produce en EE.UU., donde no existen mecanismos para controlar la evidencia exacta de las TGs (Katsanis, Javitt, & Hudson, 2008). Por lo tanto, no disponer de líneas normativas consensuadas internacionalmente permite que los pacientes sean expuestos a información sobre las potencialidades genéticas sobre su salud sin restricciones fronterizas.

El acceso a la información genética ha sido un elemento ampliamente implantado en las campañas de marketing con fines comerciales. Por lo tanto, las posibilidades diagnósticas ofrecidas directamente al público a través de campañas publicitarias abiertas también deben

---

<sup>54</sup> Participante 6.

<sup>55</sup> Participante 17.

ser reguladas con el fin de controlar la información que puede llegar al público. Las palabras de uno de los participantes resumen ésta percepción,

*“[...] la impresión que tengo es que una empresa suficientemente fuerte como para tener capacidad [desarrollar campañas] de marketing tiene más posibilidades de hacerse en el panorama que una empresa igual más pequeña con mucho más fundamento científico, con mucha más utilidad que no va a dar esa publicidad. Para mí tiene que haber más cosas a parte de esa publicidad y ese bombardeo mediático [...]”<sup>56</sup>.*

La regulación debe incrementarse respecto a la publicidad de las TGs. Las técnicas de marketing han hecho uso de la baja incorporación de las TGs en los sistemas sanitarios (Borry, Cornel, & Howard, 2010) y el incremento de la demanda acorde a un supuesto alto beneficio de sus resultados. La baja incorporación de las TGs al sistema sanitario conduce también a la solicitud de información genética, que sin la supervisión adecuada en muchos casos es de escasa utilidad para el usuario final.

Finalmente se plantea la necesidad de control de la información gestionada por los pacientes y el derecho a ignorar todo tipo de información ajena a solicitada que podría emerger como consecuencia de la aplicación de una técnica de análisis genético o genómico (Lynch et al., 1997). El acceso consciente a un análisis mediante TGs implica que *“[...] dentro del consentimiento informado no solamente es que el paciente diga que sí, sino que eso a veces va a tener unas consecuencias no solo para mi sino para mi familia [...] si soy portador de una anomalía genética con una probabilidad de tener una enfermedad, ¿cómo se lo digo a mi familia que igual a su vez tienen hijos? [...]”<sup>57</sup>.*

En conclusión, se estableció la necesidad de una reforma global de la legislación, ajustada a las características de las TGs que permita el acceso a la tecnología de modo regulado. El acceso al mercado de estas tecnologías de modo incontrolado dificulta la incorporación a los sistemas de salud y genera desconfianza en los sanitarios. Al mismo tiempo, la falta de control de la información genética puede plantear problemas sociales e individuales con alta repercusión sobre los pacientes.

### 5.1.2.3. LOS PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR LA EVIDENCIA CLÍNICA DE LAS TGS.

Uno de los aspectos de la normativa que regula la aprobación de nuevos productos corresponde con la aprobación de la evidencia clínica. La medicina personalizada derivada de la implantación de las TGs plantea diversos retos, sin embargo, la falta de pruebas que demuestren los resultados clínicos o los beneficios económicos constituyen un talón de Aquiles para la industria (Manolio et al., 2013). La regulación del proceso de validación de la utilidad clínica (Sackett & Rosenberg, 1995) queda incluido en la diversidad de normas que regulan la

---

<sup>56</sup> Participante 14.

<sup>57</sup> Participante 10.

investigación y transferencia de nuevas tecnologías sanitarias. No obstante, constituye un área muy sensible en el caso de las TGs.

Los actuales procedimientos están basados en los protocolos exigidos a la validación de nuevos fármacos. Por tanto, la determinación de la utilidad clínica fue considerada compleja y requiere de una gran inversión económica para su desarrollo. Las dificultades en la aprobación clínica impiden el acceso al mercado sanitario de las TGs y TMGs. En palabras de uno de los participantes se estableció que,

*“[...] cuando el científico cree que ha encontrado algo [todavía] le falta toda la validación [hasta la comercialización] [... este proceso] desanima un poco porque si yo tengo que hacer toda esa validación, de donde saco los medios para hacerla [...]”<sup>58</sup>.*

A pesar del interés por nuevas herramientas para la mejora diagnóstica de los clínicos, se plantea la necesidad de que estén basadas en evidencias de efectividad para la su aplicación práctica. La falta de certificaciones sobre la utilidad dificulta la inclusión de los servicios en la práctica clínica ordinaria (Messner et al., 2016). De este modo, *“[...] muchas empresas pueden lanzar marcadores que si no se basan en evidencia y si no tienen una validación, no las vamos a utilizar [...]”<sup>59</sup>; “[...] no tengo muy claro que esté comprobada toda la eficacia de muchos de los productos [...]”<sup>60</sup>.* Sin embargo, como se indicó previamente, existen servicios basados en TGs que pueden llegar a ser comercializadas sin que esté validada su efectividad clínica. El caso de los servicios *Direct-to-consumer* facilita el acceso a análisis relacionados con las TGs sin que se hayan incluido en los servicios de salud, pudiendo derivar en problemas relacionados con la falta de control clínico. La posición de los participantes contrasta con otros posicionamientos que establecen que a pesar de que la utilidad clínica de muchos marcadores no esté establecida, la información aportada puede ser muy relevante para los pacientes (Roberts et al., 2017).

Por esta razón la evaluación técnica de las tecnologías para asegurar la eficacia es fundamental. Sea cual sea el canal a través del cual se comercialice la tecnología y el paciente pueda hacer uso de la misma. El control de la validación de las TGs es muy importante porque *“[...] sigue habiendo gente que pide por internet determinaciones de genoma. [...] Y está muy claro que cualquier test genético, cualquiera tiene que tener una indicación médica [...]”<sup>61</sup>.*

No obstante, desde el punto de vista práctico y para que el desarrollo de la industria biotecnológica asociada pueda ser posible la determinación de la efectividad técnica deben considerarse las características de cada tecnología genómica individual. La aprobación *“[...] no se puede utilizar el mismo estudio para todas las tecnologías que se pueden estudiar. Probablemente variará [...]”<sup>62</sup>.* La necesidad de cambios en los protocolos de validación para

---

<sup>58</sup> Participante 17.

<sup>59</sup> Participante 13.

<sup>60</sup> Participante 7.

<sup>61</sup> Participante 14.

<sup>62</sup> Participante 15.



que se acomoden a las características de los TGs ha sido contestada en la literatura (Deverka, Kaufman, & McGuire, 2014; Guzauskas et al., 2012; Roth et al., 2011b).

La inclusión de nuevas tecnologías en la práctica clínica también depende de la capacidad de sustitución de tecnologías existentes, además de quedar establecida su utilidad clínica. Por tanto, “[...] las nuevas tecnologías tienen que demostrar que son rentables porque casi siempre sustituyen a algo [...]”<sup>63</sup>. Por esta razón entre los participantes se discutió la necesidad de que los dossiers de valor que caracterizan los productos sanitarios también debían incluir las evaluaciones económicas de la tecnología. De hecho, el mercado comienza a requerir dossier de valor que acompañan a la validación de TGs más completos, similares a los exigidos a las tecnologías farmacéuticas (RD 1275/, 2011). Las evaluaciones económicas que acompañan al proceso de validación son imprescindibles para la valoración de las tecnologías sanitarias, como indican los siguientes interlocutores,

“[...] ¿Las evaluaciones? Fundamental, condición sine qua non [...]”<sup>64</sup>; “[...] tienen que ayudar cada vez más [porque] todos vamos a intentar regular las entradas de toda esta tecnología [...]”<sup>65</sup>; “[...] las gerencias [...] son gestores de recursos, gestores económicos [...]”<sup>66</sup>.

La decisiones de incorporación de nuevas tecnologías requieren de criterios más extensos que la mera aprobación clínica (Schuck et al., 2016). No obstante, en opinión de uno de los participantes, las evaluaciones económicas no son relevantes en el proceso de validación porque en la mayoría de los casos se realizan una vez incorporada la tecnología a la práctica clínica, son análisis ex post al acceso al mercado.

Al igual que en el caso de la evaluación de la efectividad técnica, las evaluaciones económicas deben diseñarse de modo específico a cada tecnología, manteniendo elementos comunes para poder comparar las tecnologías sanitarias entre sí y garantizar las posibilidades de sustitución tecnológica. Como señala el siguiente participante:

“[...] si alguien tiene que tomar una decisión limitado entre varias cosas, necesita una metodología para poder comparar las cosas sobre las que va a tomar una decisión [...]”<sup>67</sup>.

El diseño del contenido de los dossiers de valor desarrollados por la industria que informan al decisor sobre el conjunto de características de la tecnología fue un punto que provocó un debate activo entre los participantes. La validación clínica se consideró que es un área crucial para la industria y la posibilidad de acceso al mercado de sus productos, “[...] yo creo que sí es muy beneficioso para la empresa tener una valoración de cuanto beneficio puede traer [...]”<sup>68</sup>. La industria biosanitaria en la actualidad solo centra sus esfuerzos, por lo general, en la constatación de la validez técnica de sus productos o servicios. Por el contrario, a pesar de la relevancia de la validación económica, la industria delega o no realiza éstas evaluaciones. De

---

<sup>63</sup> Participante 9.

<sup>64</sup> Participante 3.

<sup>65</sup> Participante 6.

<sup>66</sup> Participante 1.

<sup>67</sup> Participante 4.

<sup>68</sup> Participante 16.

modo contrario a la realidad existente, la industria “[...] debería [realizar evaluaciones económicas], o sea, sería interesante, pero no creo que ahora se esté haciendo, que va, que va [...]”<sup>69</sup>.

Varios participantes pertenecientes a distintos *stakeholders* incluso llegaron a sugerir que existe el riesgo de que la industria incurra en dudosas conductas éticas respecto a las evaluaciones económicas porque no son un requisito determinante y necesario, como indica el siguiente testimonio,

“[...] a la empresa es relevante lo que le viene bien, lo que no le viene bien lo oculta [...]”<sup>70</sup>

Las particulares características de las TGs fuerzan a la industria biotecnológica a incluir en sus dossiers de producto, y en particular para sus servicios, todo tipo de controles de los datos y la información. A lo largo de la literatura se ha establecido la necesidad de control sobre aspectos relevantes como la estandarización y aseguramiento de la calidad de los datos genómicos producidos, el control de datos genómicos, las acciones educativas de profesionales y pacientes, así como políticas específicas para el intercambio de la información genómica (McCarthy, McLeod, & Ginsburg, 2013). Estas áreas quedan englobadas en el área de la "medicina generadora de pruebas" (Embi & Payne, 2013).

Así, según los participantes en este estudio, la modificación de los protocolos de validación debe abordar aspectos técnicos acordes a las características técnicas de la tecnología (Deverka et al., 2014; Guzauskas et al., 2012; Roth et al., 2011b). Al mismo tiempo deben incluir más elementos relevantes, como las evaluaciones económicas, para caracterizar las TGs, con el fin de determinar la eficacia y favorecer el acceso al mercado (Schuck et al., 2016). A nivel mundial se están desarrollando grandes esfuerzos individuales para establecer estrategias en cada uno de los países dirigidas a facilitar la aplicación de la medicina genómica (Simone et al., 2013). El intercambio de estrategias, datos y estándares podría minimizar la duplicación de esfuerzos y contribuiría a acelerar el progreso en la identificación de intervenciones basadas en la genómica y su transferencia a la práctica clínica. Por ello, el consenso respecto a los procedimientos de validación generalizados facilitaría dicho valor.

#### 5.1.2.4. CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA TOMA DE DECISIONES.

La incorporación de nuevas tecnologías a las carteras de servicio de los hospitales es diferente en cuanto al modelo sanitario establecido. Así, los requisitos utilizados varían entre la sanidad pública y los requeridos en la sanidad privada.

La percepción manifestada por los participantes estableció que al margen del modelo sanitario considerado en la mayor parte de los casos la figura con capacidad de decisión final no recae sobre los profesionales con mayor relación y conocimiento de la nueva tecnología a incorporar. Además, se estableció la singular definición de las figuras relevantes descritas desde el marketing, como son el cliente, el usuario y el decisor. En el caso de los sistemas

---

<sup>69</sup> Participante 8.

<sup>70</sup> Participante 7.

sanitarios públicos el usuario final asume las decisiones tomadas por otros profesionales respecto a las tecnologías a las que se somete. Esta situación plantea la salvedad de los sistemas sanitarios privados en los que el usuario tiene cierta capacidad de elección y presión sobre los médicos o la organización sanitaria a la que acude. La posición del paciente en los sistemas privados puede llegar a canalizar las decisiones del paciente porque “[...] *[el tener una póliza facilita que] quiera que se me diagnostique de esta manera, quiero que se me trate de esta manera.*”<sup>71</sup>

Las implantación de las TGs, al igual que otras tecnologías, requieren de agentes facilitadores o “drivers” que acompañen al toma en consideración y la decisión de inclusión en las carteras de servicios de nuevos productos. En el sector sanitario se consideró que el driver debe corresponder con individuos internos a la organización, es decir, “[...] *todo proyecto piloto necesita tener un guía que tire mucho de él y tiene que ser desde dentro [...]*”<sup>72</sup>. Las características del sector sanitario requieren de agentes internos en los centros sanitarios.

La acción de los clínicos durante el proceso de inclusión de tecnologías se consideró un driver para las TGs, pero sin capacidad de decisión. Por tanto, los médicos fueron considerados como figuras prescriptoras. Los clínicos “[...] *reclamamos porque nosotros nos ponemos en el lugar del paciente, decimos lo que el paciente necesita y lo pedimos. Es decir, eso que se llamaba la oficina inversa [...]* por esa razón nosotros asumimos ese papel [...]”<sup>73</sup>. Sin embargo, la capacidad de prescripción queda condicionada a profesionales cualificados, con relación con la tecnología prescrita y con capacidad para demandar herramientas diagnósticas. No todos los profesionales tienen fuerza para poder ejercer presión sobre la organización y el decisor final (Doolan, Bates, & James, 2003; Doolin, 2003). Además, la oposición de los prescriptores puede llegar a dificultar la inclusión de una nueva tecnología (Markus, 1983).

Los clínicos actúan como prescriptores de la incorporación de las nuevas tecnologías, “[...] *los facultativos mueven las voluntades de las administraciones [...]* son los que plantean el problema encima de la mesa [...]”<sup>74</sup>. El acceso se facilita “[...] *en los sitios donde hay clínicos que sí se mueven tecnológicamente bien [...]*”<sup>75</sup>. Al mismo tiempo, el éxito en el lanzamiento de nuevas TGs al mercado sanitario se ve dificultado como consecuencia del bajo interés de los facultativos porque “[...] *cuando se introduce algo es porque es el clínico el que tiene el interés [...]*”<sup>76</sup>. Las posibilidades de acceso están canalizadas por los facultativos (Manolio, 2016), al margen de que la decisión esté en la administración.

No obstante, la falta de capacidades e interés por parte de los clínicos limitan la acción de la industria para la inclusión de las nuevas tecnologías en las carteras de servicios. La inclusión de nuevas tecnologías ha sido ampliamente discutida con relación de diferentes sectores y

---

<sup>71</sup> Participante 9.

<sup>72</sup> Participante 1.

<sup>73</sup> Participante 12.

<sup>74</sup> Participante 6.

<sup>75</sup> Participante 3.

<sup>76</sup> Participante 15.

constituye un mayor problema en los sectores sanitarios (Lorenzi & Riley, 2000; V. Lorenzi & Sørensen, 2014). Los procesos de inclusión de nuevas tecnologías consideran que la acción de los líderes estratégicos es decisiva para lograr la incorporación satisfactoria de nuevas tecnologías y promover su uso en la organización (Avgar, Litwin, & Pronovost, 2012).

La influencia para facilitar la incorporación también se estableció en otros agentes con capacidad para intervenir tanto frente a los decisores como ante los prescriptores. Los laboratorios clínicos hospitalarios pueden ser condicionantes sobre los prescriptores para favorecer el acceso al mercado. Pero los laboratorios no suelen tener una alta capacidad para influir sobre el decisor de modo directo. La argumentación se estableció por uno de los participantes al establecer que,

*“[...] [el laboratorio es el] consultor del clínico para recomendarle cuando ha de abandonar una terapia, coger otra... cada día viene más esto. [...] pero normalmente no es el conocimiento desde el laboratorio, sino es el clínico quien sabe que existe una determinada prueba que es beneficiosa para el tratamiento de sus pacientes y para su seguridad diagnóstica [...] por tanto yo sigo pensando que es la clínica, la que tiraran de que se hagan determinadas cosas.”<sup>77</sup>*

Finalmente, los participantes definieron la relevancia de la industria como agente con capacidad de influencia y colaboración con los prescriptores (Modell, Greendale, Citrin, & Kardia, 2016). Las tácticas de marketing influyen sobre los decisores porque *“[...] existe la presión de la empresa privada para introducir test diagnósticos, por ejemplo con la farmacogenética [...]”<sup>78</sup>*. Sin embargo, también se presentaron opiniones contrapuestas al establecer que la industria no tiene capacidad para condicionar que una tecnología sea implantada. Así, *“[...] uno de los fracasos de la medicina personalizada se produce cuando no está el clínico muy metido en el tema, [aunque será la] industria farmacológica la que va a hacer la promoción [...]”<sup>79</sup>*.

La capacidad de influencia de la industria fue un criterio discutido entre los participantes, existiendo la percepción de que la industria tiene mucha más capacidad de influencia que el mero suministro de información. Así, los productos desarrollados por la industria y la información permanente permite al clínico (como prescriptor) e incluso al decisor final un cambio en los criterios de decisión. Una vez más se estableció la relevancia de la industria como agente colaborador en el desarrollo de nuevas tecnologías y su implementación en la práctica clínica (Modell et al., 2016).

La capacidad de decisión sobre la inclusión de nuevos servicios en las carteras sanitarias corresponde a los gestores. Los criterios de decisión además pueden dificultar la incorporación de nuevas tecnologías, *“[...] indiscutiblemente que a veces el tope es la administración que no proporciona las herramientas necesarias”<sup>80</sup>*. Los procedimientos de decisión siguen un esquema totalmente burocratizado. A pesar de las diferencias entre la sanidad pública y

---

<sup>77</sup> Participante 3.

<sup>78</sup> Participante 15.

<sup>79</sup> Participante 3.

<sup>80</sup> Participante 13.

privada en muchos casos la decisión puede llegar a depender de estructuras de gestión superiores y alejadas de centros de implementación (administración sanitaria estatal o dirección de la matriz de empresas sanitarias privadas). Un ejemplo sobre la distancia respecto a los puntos de decisión corresponde con la aprobación de nuevos fármacos, donde la inclusión en la práctica corresponde a áreas de la administración central (RD 1275/, 2011).

Los elementos de valoración de las nuevas tecnologías para la inclusión en las carteras de servicios están sujetos a criterios económicos. El control de los gastos conduce en muchos casos a la oposición frente a nuevas incorporaciones, “[...] [si] una nueva prueba diagnóstica lo único que me va a aportar va a ser un gasto adicional, en ese sentido la administración es más proclive a generar barreras de entrada [...]”<sup>81</sup>. Las nuevas inversiones son valoradas en función a la carga económica que implica la inversión o la eliminación de una tecnología precedente. Asumiendo la relevancia de los criterios económicos para la incorporación de nuevas tecnologías, el precio de las TGs constituye un criterio relevante en la valoración.

La incorporación de las TGs en los servicios de salud puede distinguirse en dos ámbitos, la incorporación de técnicas genéticas o genómicas en los laboratorios clínicos o el uso de los TGs como servicios de análisis suministrados por la industria biosanitaria. El precio como elemento de decisión difiere entre ambos tipos de incorporaciones. No obstante, el precio constituyó un punto de análisis donde las opiniones de los participantes fueron diversas, al margen de la dimensión correspondiente a cada uno de los tipos de implementación.

La opinión generalizada sobre el precio de los TGs fue que el coste de estas tecnologías se consideraba alto y condicionaba las decisiones de la administración para su incorporación (Meadows, Morrison, Brindley, Schuh, & Barker, 2015). Es decir, debido a que “[...] desde el punto de vista económico han sido tecnologías caras a nivel de analítica, entonces los financiadores tampoco han tenido mucho interés [...]”<sup>82</sup>. No obstante, se consideró una dificultad relativa para la industria porque la determinación del precio respecto a muchas TGs se relacionó con las diferentes estrategias y tácticas de marketing sujeta a negociación. En muchos casos “[...] porque son tecnologías norteamericanas donde la sanidad pública no existe y es un gran negocio [...]”<sup>83</sup>. Sin embargo, las oportunidades comerciales de la industria desarrolladora de TGs en muchos casos permiten el acceso a nichos de mercado especializados con escasa competencia. En estos casos, el precio no siempre podría ser considerado un obstáculo para la incorporación a la cartera de servicios al constituir costes relativos respecto al conjunto de la población tratada.

La estructura de la industria biotecnológica en muchos casos corresponde con pequeñas empresas altamente especializadas puede llevar a ofertar productos y servicios únicos siendo el único sustento para la empresa. En consecuencia, la determinación de elevados precios es consecuencia de la necesidad de establecer procesos de recuperación de la inversión que garanticen la supervivencia de la organización. También se estableció que las TGs son

---

<sup>81</sup> Participante 2.

<sup>82</sup> Participante 8.

<sup>83</sup> Participante 11.

tecnologías nuevas y el efecto derivado de constituir un producto altamente innovador podría explicar un mayor precio. No obstante, el mercado de las TGs y TMGs en su conjunto plantea diversidad en los precios (Allyse et al., 2015; Foote et al., 2017; Minear, Lewis, Pradhan, & Chandrasekharan, 2015). Una de las opiniones determinó que,

*“[...] hay como una especie de oferta en la red [internet], y hay veces que miro y digo, tanto análisis como lo pueden hacer a ese precio [...] y hay otros análisis que dices ¿quién se hace esto por este precio?”<sup>84</sup>*

Desde el punto de vista de la administración sanitaria, y en particular la sanidad pública las decisiones están condicionadas por la necesidad de gestionar recursos finitos. Es decir, el objetivo del cambio tecnológico podría buscar *“[...] diagnósticos o tratamientos para mejorar la salud de la población [...], pero] tengo recursos finitos [...]”<sup>85</sup>*. Las limitaciones presupuestarias conducen a la necesidad de priorizar el gasto inmediato, relegando la gestión a largo de cambios tecnológicos a largo plazo. En consecuencia, la percepción de los entrevistados constató una aversión de la administración a la incorporación de las TGs en la práctica clínica, *“[...] la administración suele tener pánico e impone criterios restrictivos [...]”<sup>86</sup>*; *“[...] es una actitud ambigua, por un lado les gusta la investigación y parece que esto tiene caché de futuro y por otro tienen pánico [a su inclusión en la clínica...]”<sup>87</sup>*.

En consecuencia, los participantes estimaron que el sostenimiento de criterios de inversión en base a la oportunidad económica y no priorizando los criterios técnicos que podrían producir menoscabo en la calidad de la sanidad y las tecnologías. La inversión queda sujeta a la realidad económica del sistema sanitario, *“[...] la realidad es que tú no puedes dar ciertas cosas porque estás constreñido a tu realidad, y si te lo gastas en esto te vas a tener que dejar de gastar otra cosa [...]”<sup>88</sup>*. La posición de inversión en función de la capacidad económica puede conducir a la incorporación de tecnologías de modo desordenado que carecen de medios y relevancia para su aplicación real.

Así, la posición de los participantes estableció la relevancia de los criterios de coste, en especial en las circunstancias que conllevan la reducción de los presupuestos en salud en los últimos años (García-Altés et al., 2011; Quaglio et al., 2013). Sin embargo, consideraron que los costes debían estar valorados en función del beneficio ganado con el cambio de tecnología, *“[...] ahora que estamos en momentos difíciles se abre además de probar la eficacia [...] hay que meter análisis coste-efectividad [...]”<sup>89</sup>*. La evaluación económica como criterio condicionante para la toma de decisiones fue considerada por los participantes como un criterio de decisión útil e importante para lograr evaluar el coste de las tecnologías sanitarias con relación al beneficio logrado. Los análisis económicos permiten tomar decisiones objetivas,

---

<sup>84</sup> Participante 17.

<sup>85</sup> Participante 8.

<sup>86</sup> Participante 3.

<sup>87</sup> Participante 4.

<sup>88</sup> Participante 6.

<sup>89</sup> Participante 12.

*“[...] en nuestro sector [sanitario] hay una inquietud porque el coste no sea proporcional a la utilidad”<sup>90</sup>.*

Sin embargo, la evaluación económica no es considerada un criterio utilizado de modo general, a pesar de estar consolidando progresivamente su importancia en los procesos de decisión. Además, uno de los participantes estableció la relación existente entre los resultados de los análisis económicos, el punto de vista de los evaluadores y el momento en que se realiza la evaluación. Es decir, los análisis económicos pueden variar porque *“[...] Hay agencias de evaluación que son muy eficaces cuando el producto es ya muy conocido, pero muy poco eficaces cuando el producto está en la fase de promesas [...]”<sup>91</sup>*. Al mismo tiempo, la utilización de las evaluaciones económicas como único criterio de decisión puede conducir a la pérdida de información relevante (Norheim et al., 2014), a pesar de constituir un criterio que aporte datos objetivos a la decisión. A pesar de todo ello, los participantes acordaron que el peso de las evaluaciones económicas como criterio de decisión debe ser muy relevante si no decisivos.

Como consecuencia de que las evaluaciones económicas no se consideran herramientas utilizadas de modo generalizado en la práctica de la toma de decisiones pueden los procedimientos actuales de incorporación de nuevas TGs pueden realizarse de modo poco objetivo. Las valoraciones económicas son sistemáticas en la aprobación de nuevos fármacos y su pertinencia fue recogida por el artículo 92 del Real Decreto Legislativo “Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios” (RDL 1/, 2015). Por el contrario, los criterios que regulan la aprobación de las TGs y su incorporación a las carteras de servicios no consideran el análisis coste-efectividad como criterio de aprobación.

Las evaluaciones como nuevos criterios de decisión también tienen repercusión sobre la industria desarrolladora, introduciendo un nuevo elemento competitivo. El desarrollo de evaluaciones económicas ofrece información competitiva adicional que caracteriza la nueva tecnología. De este modo, *“[...] desde el punto de vista de información, lógicamente, sí que se necesita una mayor información en cuanto lo que pueda ser coste-eficacia. Todo lo que es el dossier de producto hoy por hoy este tipo de tecnología debe ir acompañado con este tipo de información, y de hecho más y más se está solicitando el poder aportar este tipo de información”<sup>92</sup>*. Sin embargo, el desarrollo de evaluaciones económicas por parte de la empresa en relación con las TGs se considera diverso, equivalente a otro tipo de tecnologías no farmacéuticas, a pesar de su relevancia. Las palabras de un entrevistado establecieron que, *“[...] [a pesar de] lo difícil o fácil que puede ser un estudio de estos o que haya personas con más o menos formación para hacerlos, yo creo que sí que son importantes, decir mi coste de diagnóstico es este, ventajas, inconvenientes, a corto, a medio plazo que se evita [...]”<sup>93</sup>*.

Así, muchos test no disponen de este tipo de evaluaciones, en muchos casos debido a la falta de información sobre la evidencia de sus resultados (Phillips et al., 2014). En consecuencia, el

---

<sup>90</sup> Participante 6.

<sup>91</sup> Participante 7.

<sup>92</sup> Participante 2.

<sup>93</sup> Participante 1.

uso de criterios de evaluación económica puede tener como consecuencia dificultades para el acceso al mercado de nuevos TGs (Manolio et al., 2013). Además, la utilidad de estos procesos tiene que ser entendida desde las distintas fases de desarrollo de las TGs (Sculpher et al., 1997). El objetivo es lograr satisfacer las necesidades expresadas por el mercado con la finalidad de lograr un mejor posicionamiento de los productos. La necesidad de un mayor control de los criterios de decisión ha conducido a un cambio hacia la comercialización de productos, “[...] ha habido años muy buenos, porque todo lo que salía a nada que hicieran una buena campaña comercial, el clínico le engañaba al gestor te hacías con la tecnología en el hospital. Ahora, yo creo que ahora está muchísimo más difícil”<sup>94</sup>.

Asumiendo las dificultades y limitaciones de las evaluaciones económicas respecto a las TGs (Phillips et al., 2014), el conjunto de entrevistados asumieron la necesidad del uso de las evaluaciones económicas para la incorporación de nuevas tecnologías. Las decisiones sobre incorporación de nuevas tecnologías deben ir más allá que la consideración única del coste.

## **5.2. EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TEST GENÓMICO *ONCOTYPE Dx©***

Los resultados del análisis económico relativos al test multigénico Oncotype Dx© se establecieron abordando dos aspectos diferentes. Por un lado se estableció el AIP que la modificación de los criterios para la administración del tratamiento adyuvante en pacientes con CM en estadio inicial. En segundo lugar se llevó a cabo un ACE para determinar el incremento comparado del TGM respecto a la práctica clínica existente antes de su incorporación.

### **5.2.1. ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO DE *ONCOTYPE Dx©***

A lo largo de este apartado se establecieron cuál fue la presión económica ejercida por la inclusión del test multigénico como herramienta para asistir al tratamiento de los pacientes con CM en estadio temprano. El análisis se estableció con relación al cambio en la decisión de tratamiento derivada de la introducción del nuevo criterio diagnóstico. Los resultados fueron obtenidos sobre una población de 401 pacientes con CM tratados en 4 hospitales de Euskadi, HUA, HUB, HUD y Onkologikoa.

La estructura de la sección se establece en tres apartados. En primer lugar se describió la población objeto de estudio y que caracterizaba la población de pacientes con CM en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Las características de la población se establecieron como base para el análisis coste-efectividad desarrollado en apartados sucesivos. El segundo de los apartados estableció los cambios en los criterios de decisión producidos como consecuencia de la inclusión del test multigénico. En este apartado también se estableció la

---

<sup>94</sup> Participante 8.



influencia de determinadas características de los pacientes para la determinación del RS. Finalmente, se estableció la carga económica sobre el presupuesto que supuso la inclusión del test multigénico.

#### 5.2.1.1. DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.

Los pacientes incluidos en la muestra analizada quedan descritos en la Tabla 21. El total de pacientes mostró una distribución de casos a lo largo de las tres categorías de riesgo, como baja (54,6%), intermedia (38,5%) y alta (6,9%). Los niveles de riesgo en los que se divide el RS se encuentran en discusión debida a las recomendaciones diagnósticas que presenta el grupo de riesgo intermedio. El riesgo intermedio no plantea una recomendación explícita sobre el tratamiento recomendado y deja la elección de la terapia adyuvante a la discreción de los clínicos. El tratamiento aplicado para el grupo de RS intermedio es la quimioterapia, si bien el grupo es heterogéneo y la eficacia de la quimioterapia en todos los pacientes del grupo está discutida. Así, se han presentado nuevos criterios sobre la agrupación del riesgo con el objeto de lograr recomendaciones sobre el tratamiento en base al RS más afinadas. Los nuevos criterios recomendados corresponden a una categorización dicotómica entre riesgo bajo ( $RS \leq 25$ ) y riesgo alto ( $RS > 25$ ) (Gluz et al., 2016; Kim et al., 2016). No obstante, la propuesta sobre la nueva clasificación de riesgo está en discusión y no se aplica en la práctica clínica. Atendiendo a los nuevos criterios de clasificación del riesgo la distribución de los pacientes indicó que 85% de los pacientes presentaban un riesgo bajo de recurrencia, frente al 15% cuyo riesgo era alto.

La distribución de la edad de los pacientes indicó que el 45% de los pacientes fueron diagnosticados dentro del programa de detección temprana del CM. En concreto, un tercio de los pacientes eran menores de 50 años, con una edad media de 57 años. La mayoría de los pacientes correspondía con una edad superior a los 50 años (76%). La distribución de la edad está asociada a que los pacientes presenten menopausia. La mayoría de los pacientes eran postmenopáusicas (64,5%), en el caso de las pacientes analizadas. La distribución de los RS respecto a la edad indicó que la mayoría de pacientes pertenecían a las categorías de riesgo bajo o intermedio en ambos grupos de edad. Sin embargo, el grupo de mayor edad ( $\geq 50$  años) presentaba un trasvase entre los grupos de riesgo bajo e intermedio. Por el contrario, con referencia a la clasificación alternativa en dos grupos de riesgo la diferencia entre los dos grupos de edad atendiendo al grupo de pacientes de bajo riesgo era de un 2%.

La distribución de los tamaños presentados indicó que las dimensiones más comunes correspondían a tumores del grupo T1c (65,1%). Además, el análisis de los datos manifestó la presencia de tres pacientes que presentaron tumores de la tipología T1a ( $1 \text{ mm} < \text{Tumor} \leq 5 \text{ mm}$ ). La inclusión de los tres casos correspondió a pacientes analizados en las primeras fechas tras la adopción de los criterios unificados para el acceso a las pruebas con el TMG. Los casos no fueron eliminados de la base de datos debido a que los criterios para llevar a cabo en análisis con el TMG correspondían con criterios de expertos que recomendaban su aplicación dentro del sistema de salud vasco. El tamaño constituía un criterio para la gestión de los

## Resultados.

pacientes y no impedía la determinación del RS mediante el TMG y los resultados fueron utilizados junto al resto de criterios clínicos durante el proceso de toma de decisiones clínicas.

Tabla 21. Características de la población analizada.

Características de los pacientes	n (%)	RS < 18, n (%)	18≥RS<31, n (%)	RS≥31, n (%)
Total	401 (100%)	222 (55%)	153 (38%)	26 (7%)
Programa detección temprana del CM				
Dentro del programa	176 (45%)	101 (57%)	69 (39%)	6 (3%)
Fuera del programa	211 (55%)	114 (54%)	78 (37%)	19 (9%)
Edad				
< 50 a.	98 (24%)	62 (63%)	32 (33%)	4 (4%)
≥ 50 a.	303 (76%)	160 (53%)	121 (40%)	22 (7%)
Menopausia				
Pre	140 (35%)	90 (64%)	45 (32%)	5 (4%)
Post	256 (65%)	128 (50%)	107 (42%)	21 (8%)
Tamaño del tumor				
T1a	3 (1%)	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)
T1b	49 (12%)	19 (39%)	25 (51%)	5 (10%)
T1c	261 (65%)	141 (54%)	103 (39%)	17 (7%)
T2	88 (22%)	60 (68%)	24 (27%)	4 (5%)
Media del tamaño del tumor		18	16	15
σ del tamaño del tumor		7	6	5
Grado histológico del tumor				
Bajo	75 (19%)	54 (72%)	21 (28%)	0 (0%)
Intermedio	286 (72%)	157 (55%)	110 (38%)	19 (7%)
Alto	39 (10%)	11 (28%)	21 (54%)	7 (18%)
Ganglios linfáticos locales				
N0	308 (77%)	166 (54%)	120 (39%)	22 (7%)
N1mi	87 (22%)	52 (60%)	31 (36%)	4 (5%)
pNO(i+)	6 (2%)	4 (67%)	2 (33%)	0 (0%)
Infiltración linfovascular				
No	380 (95%)	211 (56%)	143 (38%)	26 (7%)
Si	20 (5%)	11 (55%)	9 (45%)	0 (0%)
Receptores de Progesterona				
0	40 (10%)	5 (13%)	23 (58%)	12 (30%)
[1% - 20%]	37 (10%)	10 (27%)	23 (62%)	4 (11%)
>20%	324 (81%)	207 (64%)	107 (33%)	10 (3%)
Media de RP		82	51	31
Varianza de PR		729	1452	1587
Ki-67 (%)				
<14 %	138 (34%)	87 (63%)	48 (35%)	3 (2%)
≥ 14 %	263 (66%)	135 (51%)	105 (40%)	23 (9%)
Media de PR		19	22	32
Varianza de PR		132	206	363
Clasificación de Prat				
Luminal A	116 (29%)	79 (68%)	36 (31%)	1 (1%)
Luminal B	285 (71%)	143 (50%)	117 (41%)	25 (9%)
Tipo de cirugía mamaria				
Conservativa	337 (85%)	180 (53%)	133 (39%)	24 (7%)
Mastectomía	64 (16%)	42 (66%)	20 (31%)	2 (3%)
Cirugía axilar				
Ganglio linfático centinela	378 (94%)	206 (55%)	147 (39%)	25 (7%)
Linfadenectomía	23 (6%)	16 (70%)	6 (26%)	1 (4%)

CM: Cáncer de mama. RS: Recurrence score. Ki: Marcador de proliferación celular.

La distribución del grado histológico mostro que tres cuartas partes de los pacientes analizados presentaron grado intermedio. En cuanto a la distribución del grado histológico en los diferentes grupos de riesgo se estableció que el riesgo era correlativo al RS. Es decir, los RS altos presentaban mayor número de casos en grado III y los RS bajos acumulaban mayor número de pacientes que presentan un grado histológico I.

La infiltración vascular no supuso una variable significativa para la diferenciación de grupos de pacientes. La mayoría de los pacientes no presentaron infiltración vascular (95%) y los pacientes que la presentaban se distribuían entre RS bajos o intermedios.

El análisis de los receptores hormonales se estableció sobre el grado de presencia de los RP. Si bien los receptores hormonales se atribuyen a los estrógenos y la progesterona, el TMG establece la condición de RE positivo, condición que cumplió el conjunto de la muestra. El análisis estableció que el 81% de los pacientes analizados presentaban una expresión de los RP superior al 20%. La distribución del grado de RP a lo largo de los diferentes grupos de riesgo mostro una disminución del grado de expresión asociado al incremento del RS. Estos resultados se asemejan a los datos aportados por la literatura estableciendo una relación inversa entre los RP y el riesgo de recurrencia (Chaudhary, Jawa, Szabo, Visotcky, & Chitambar, 2016).

El índice de proliferación celular Ki-67 fue superior al 14% en la mayoría de los pacientes analizados (66%). La distribución del Ki-67 a lo largo de los diferentes grupos de riesgo estableció un incremento del número de pacientes que presentaban  $Ki-67 \geq 14\%$  con relación al incremento del riesgo RS. El Ki-67 se ha descrito como una variable relevante para establecer el riesgo de recurrencia de los pacientes con CM en estadio temprano. La relación establece un incremento del riesgo relacionado con un mayor grado de proliferación celular (Ricciardi et al., 2015).

Prat et al. (2013) establecieron los criterios para la identificación de algunos de los subtipos genéticos del CM en base a sus características histológicas. Así, utilizando los criterios para la subclasificación genética, población recogida en la muestra se dividió en 116 individuos pertenecientes a la tipología Luminal A (28,9%) y 285 pertenecientes al tipo Luminal B (71,1%) (Prat et al., 2013). La comparación con relación al RS distribuyó los 116 pacientes pertenecientes al tipo Luminal A en 79 con bajo RS (68,1%), 36 con RS intermedio (31%) y 1 con RS alto (0,9%). La clasificación de los 285 individuos pertenecientes al subtipo Luminal B mostro 143 personas con RS de recidiva (50,2%), 117 con RS intermedio (41,1%) y 25 con RS alto (8,8%).

Finalmente, la distribución del tipo de intervenciones previas al tratamiento adyuvante se diferenció entre la cirugía mamaria y axilar. La cirugía mamaria mayoritaria correspondió con criterios dirigidos a la conservación de la mama (85%). La comparación del tipo de cirugía no mantuvo relación con el incremento del RS, es decir, los casos de RS más altos no correspondieron con las cirugías más radicales (mastectomía mamaria). La cirugía axilar presentó una distribución similar a la mamaria. El tipo de cirugía más desarrollado

correspondió con la extirpación y biopsia del ganglio centinela (94%), quedando relegada al 6% a la extirpación completa de los ganglios linfáticos.

### 5.2.1.2. ANÁLISIS DEL CAMBIO EN LA DECISIÓN.

La utilización del test multigénico dio lugar a un cambio en las pautas de tratamiento. Las diferencias en la recomendación de tratamiento adyuvante se establecieron a través de la comparación entre las dos tecnologías predictivas sobre 401 (con afección linfática tanto N0 como pN1mi) pacientes tratados entre 2012 y 2015 y registrados en los hospitales cuatro participantes. El presente estudio prospectivo mostró el cambio en la decisión de tratamiento con relación a una cohorte de pacientes significativamente grande, pertenecientes a un área de población pequeña (2,2 millones). Los pacientes analizados con el TMG correspondieron a la totalidad de la población incidente de CM de los hospitales participantes en el período estudiado debido a que el TMG estaba implantado en la cartera de servicios hospitalarios del sistema vasco de salud. Anteriores estudios relacionados con el cambio en la decisión han analizado cohortes más pequeñas, 107 pacientes en España (Albanell et al., 2012), 366 en Alemania (Eiermann et al., 2013), 130 en Australia (de Boer et al., 2013), 156 pacientes en Canadá (Davidson et al., 2013), 95 en Francia (Gligorov et al., 2015), 124 en Japón (Yamauchi et al., 2014a) o 93 pacientes en EE.UU. (Lo et al., 2010). El mismo modo se han analizado pacientes no diferenciados por afección de los ganglios linfáticos o diferenciando entre pN0 y N+.

La comparación de las recomendaciones terapéuticas adyuvantes entre ambas técnicas mostró diferencias en función de los grupos RS. La recomendación de tratamiento y el cambio de tratamiento entre ambas tecnologías se resumen en la Tabla 22 y la Tabla 23.

*Tabla 22. Descripción de la recomendación de tratamiento adyuvante pre y post análisis con el test multigénico.*

Tratamiento	n (%)	RS < 18, n (%)	18 ≥ RS < 31, n (%)	RS ≥ 31, n (%)
<b>Pre-RS con el test multigénico</b>				
CHT + HT	224 (56%)	118 (53%)	84 (38%)	22 (10%)
HT	177 (44%)	104 (59%)	69 (39%)	4 (2%)
<b>Post-RS con el test multigénico</b>				
CHT + HT	100 (25%)	5 (5%)	69 (69%)	26 (26%)
HT	301 (75%)	217 (72%)	84 (28%)	0 (0%)
<b>Tratamiento final</b>				
CHT + HT	99 (25%)	5 (5%)	68 (69%)	26 (26%)
HT	297 (74%)	213 (72%)	84 (28%)	0 (0%)
No tratamiento	5 (1%)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)

RS: Risk score. CHT: Tratamiento con quimioterapia. HT: Tratamiento hormonal.

## Resultados.

Los resultados mostraron que la combinación en el tratamiento de la quimioterapia seguida por la terapia hormonal (terapia quimio-hormonal) se recomendó a 224 (55,9%) de los pacientes utilizando criterios histopatológicos convencionales. La muestra correspondió a una combinación de pacientes pN0 (77%), pN1mi (22%) y pN0 (i+) (2%). La terapia quimio-hormonal diferenciada por grupos con relación a la afección en los ganglios fue recomendada en 177 (57,5%) pacientes pN0 y en 41 (52,9%) pacientes pN1mi. Los resultados sobre las proporciones entre las dos terapias adyuvantes aportados por la literatura establecen resultados similares. El tratamiento quimio-hormonal fue recomendado al 30% de los pacientes considerados en un estudio desarrollado en Australia utilizando criterios histoquímicos (de Boer et al., 2013). La recomendación quimio-hormonal se dio al 47% de los pacientes en los trabajos desarrollados en Alemania y EE.UU. (Eiermann et al., 2013; Lo et al., 2010), al 49% en el estudio francés (Gligorov et al., 2015) y al 59% de los pacientes pN0 del estudio japonés (Yamauchi et al., 2014a).

Tabla 23. Descripción del cambio en el de tratamiento adyuvante pre y post análisis con el test multigénico.

Recomendación de tratamiento Pre y Post análisis con Oncotype Dx®	RS < 18, n(%)	18≥RS<31, n(%)	RS≥31, n(%)	Total n, %
Cambio del procedimiento adyuvante	113 (80%)	25 (18%)	4 (3%)	142 (35%)
HT a CHT	0 (0%)	5 (56%)	4 (44%)	9 (2%)
CHT a HT	113 (85%)	20 (15%)	0 (0%)	133 (33%)
No cambio del procedimiento adyuvante	109 (42%)	128 (49%)	22 (9%)	259 (65%)
CHT a CHT	5 (5%)	64 (70%)	22 (24%)	91 (23%)
HT a HT	104 (62%)	64 (38%)	0 (0%)	168 (42%)

RS: Risk score. CHT: Tratamiento con quimioterapia. HT: Tratamiento hormonal.

El estudio desarrollado por Albanell et al. (2011) en España estableció una recomendación de la terapia quimio-hormonal en el 36% de los casos. Las diferencias sobre la recomendación quimio-hormonal a los pacientes mediante histoquímica puede deberse a las características particulares de cada grupo poblacional. Sin embargo, las diferencias también pueden deberse a la valoración hecha por las distintas escuelas de pensamiento en el área de la oncología mamaria sobre los criterios de clasificación. Además, en el estudio presentó una limitación debido a las características de la cohorte. Los criterios utilizados para determinar si un paciente podía ser analizado con el TMG fueron establecidos por expertos pertenecientes al Comité Vasco de Salud, cuya decisión provocó la exclusión de dos grandes grupos de pacientes. En primer lugar, los pacientes con mejor pronóstico y menor probabilidad de recurrencia debían recibir tratamiento hormonal sin realizar más evaluaciones. Por otro lado, los pacientes con peor pronóstico de recurrencia eran tratados con quimioterapia directamente y tampoco debían ser evaluados con el TMG. De esta manera, el análisis multigénico se llevaría a cabo en el grupo de pacientes con un diagnóstico dudoso sobre la recurrencia del CM. La discriminación en diferentes grupos para poder realizar el análisis introdujo una selección de la cohorte estudiada.

## Resultados.

La muestra de individuos analizada dio lugar a una tasa de cambio en la decisión de tratamiento del 35,4%. Los resultados comparativos de los estudios sobre cambio en la decisión precedentes quedan expresados en la Tabla 24. Los resultados fueron coherentes con los aportados con los estudios realizados en Alemania, Canadá, EE.UU, Francia y Japón (Davidson et al., 2013; Eiermann et al., 2013; Gligorov et al., 2015; Lo et al., 2010; Yamauchi et al., 2014a). De igual modo, la tasa se mantuvo equivalente al estudio español precedente donde se estableció una tasa de cambio del 32% (Albanell et al., 2012). La tasa de cambio en un estudio australiano fue ligeramente inferior (25%), sin embargo, la proporción de pacientes a los que se les recomendó la terapia conjunta quimioterapia seguida de hormonoterapia (terapia quimio-hormonal) tras ser evaluados con criterios histoquímicos fue inferior (Davidson et al., 2013).

Los resultados del cambio en la decisión establecieron que la proporción de pacientes a los que inicialmente se pautó terapia quimio-hormonal y finalmente pasaron solo a tratamiento hormonal fue del 59% sin diferenciación respecto a la afección linfática. Los grupos pN0 presentaron una tasa de cambio del 60%. La relación del cambio en las pautas de tratamiento puede verse para el conjunto de pacientes y diferenciándolos por afección de los ganglios linfáticos en la Figura 16.

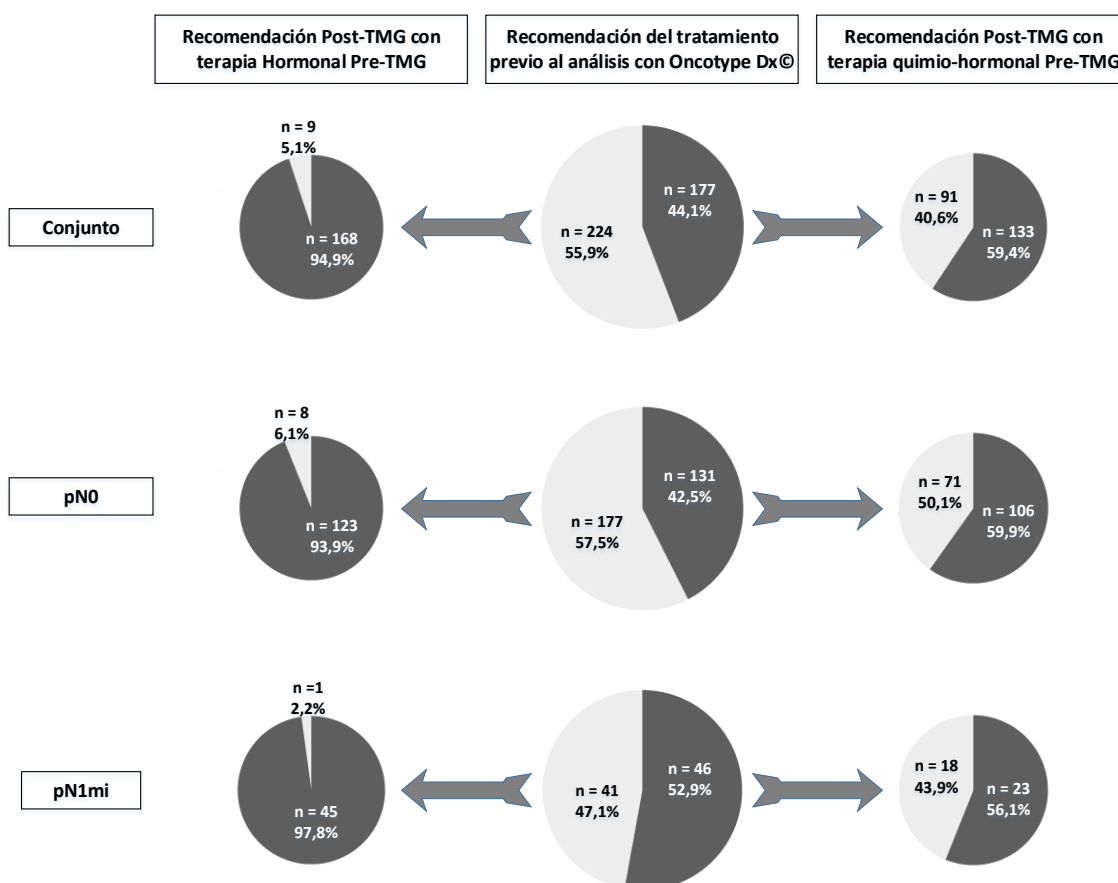


Figura 16. Cambio en la decisión de tratamiento en pacientes con ganglios linfáticos afectados.

## Resultados.

El cambio en los casos de tratamiento con terapia quimio-hormonal asignado a pacientes clasificados como alto riesgo de recurrencia fue similar a los presentados en otros estudios. Así, el cambio en el grupo de pacientes con alto riesgo fue del 39% con población alemana, el 40% para el estudio australiano, el 48% para el estudio de los Estados Unidos, el 51% para el estudio japonés y el 61% en el caso de la población francesa.

El resumen sobre los datos de cambio aportados en la literatura se recoge en la Tabla 24. El cambio en el estudio desarrollado a nivel de población española también estableció resultados de cambio del 56%, resultados similares. La consideración conjunta de pacientes pN0 y pN1mi se planteó en el estudio realizado sobre población del Reino Unido. En este caso el cambio en la recomendación terapéutica global fue del 27% y el cambio de los pacientes a los que inicialmente se les recomendó terapia quimio-hormonal fue del 46% (Holt et al., 2013).

*Tabla 24. Resumen de los resultados prospectivos sobre cambio en la decisión tras el uso de Oncotype Dx®. (Adaptado de Gligorov et al. (2015))*

Referencia del estudio	País	Nº Pacientes	Cambio en el tratamiento adyuvante tras el análisis con el TMG		
			CHT a HT (%)	HT a CHT (%)	
Estudio prospectivo: RH+ / NO					
Lo et al. (2010)	EE.UU.	89	23	3	
Albanell et al (2012)	España	107	21	11	
Davidson et al. (2013)	Canada	130	20	10	
Estudio prospectivo: RH+ / NO y N+					
De Boer et al. (2013)	Australia	N0	101	12	12
		N+	50	24	2
Eiermann et al. (2013)	Alemania	N0	244	18	12
		N+	122	28	9
Gligorov et al. (2015)	Francia	N0	83	30	6
		N+	12	42	0
Holt et al. (2013)	Reino Unido	142 (N0 o pN1mi)	18	9	
Yamauchi et al. (2013)	Japón	N0	104	26	7
		N+	20	65	0

RH+: Receptores hormonales positivos. N0: Ganglios linfáticos negativos. N+: Ganglios linfáticos positivos. CHT: Tratamiento con quimioterapia. HT: Tratamiento hormonal.

El estudio también estableció que el grupo de pacientes pN1mi presentó una tasa de cambio de la terapia quimio-hormonal del 56%, un resultado superior al presentado en población francesa (42%). Sin embargo, como se especificó en el trabajo presentado por Gligorov et al. (2015) la población de pacientes pN1mi que consideraron fue pequeña. La comparación con los trabajos presentados en la literatura los resultados que arrojó el presente estudio se asemejó al análisis ofrecido por Yamauchi et al. (2013) (65%), el resto de trabajos presentaron tasas de cambio inferiores. La tasa de cambio global en las recomendaciones de tratamiento iniciales para este grupo de pacientes fue modificada el 39% de los 122 casos analizados.

## Resultados.

En el caso de los 92 pacientes a los que inicialmente se pautó una terapia quimio-hormonal cambiaron la pauta de tratamiento en el 37% de los casos. El estudio realizado sobre población australiana, la tasa de cambio terapéutico correspondió al 26% de los 50 casos analizados, dando una traslación de la terapia quimio-hormonal hacia la hormonal en 12 de los casos y solo 1 paciente realizó el cambio inverso (de Boer et al., 2013). Por su parte, el trabajo realizado sobre pacientes japoneses mostro un cambio de la recomendación de tratamiento el 65% de los pacientes. En este caso la totalidad de las traslaciones terapéuticas se dieron entre la terapia quimio-hormonal y la hormonal (Yamauchi et al., 2014b). Finalmente, los resultados arrojados por un trabajo retrospectivo sobre población de Israel con una cohorte de 951 pacientes pN+ estableció la diferencia en el número de pacientes a los que se recomendaba el tratamiento con quimioterapia. Así, el 24,1% (n=282) de los pacientes se consideraron de alto riesgo de recurrencia y por tanto debían ser tratados con quimioterapia, frente al 70,1 % (n=669) que fue considerado de bajo riesgo y por tanto solo requerían tratamiento hormonal (Oratz et al., 2011).

El cambio más relevante correspondió al cambio entre la recomendación de terapia combinada quimioterapia-hormonoterapia previa al análisis con el TMG hacia un la hormonoterapia exclusiva dando lugar a una reducción entre el 56% y el 25%. Los resultados fueron similares a los expresados por otros trabajos recogidos en la literatura. El cambio más relevante correspondió a los pacientes con un RS bajo ( $RS < 18$ ) con una tasa de cambio de tratamiento neta del 79,6%, mientras que la tasa de cambio más baja cambio correspondió con los pacientes con RS más alto ( $RS \geq 31$ ), con una tasa del 2,8%. Los resultados fueron concurrentes con otras progresiones de cambio de la literatura como las presentadas en los estudios relativos a Alemania, EE.UU o Francia, así como otros resultados de cambio sobre población española (Albanell et al., 2012; Eiermann et al., 2013; Gligorov et al., 2015; Lo et al., 2010). La existencia de cambio más relevante en la decisión se produjo entre la terapia quimio-hormonal y la hormonoterapia (89,9%), mientras que no se reclasificó la terapia hacia la inclusión de la quimioterapia en este grupo. La distribución del cambio abaló la perspectiva conservadora de las técnicas histoquímicas que sobreestiman la inclusión de la quimioterapia, derivada de la dificultad para caracterizar el riesgo de este grupo de pacientes.

*Tabla 25. Descripción del cambio en los criterios de tratamiento adyuvante pre y post análisis con Oncotype Dx® (Nuevos niveles de clasificación).*

Recomendación de tratamiento Pre y Post análisis con Oncotype Dx®	RS ≤ 25, n(%)	RS > 25, n(%)	Total n, %
Cambio del procedimiento adyuvante	137 (96%)	5 (4%)	142 (35%)
HT a CHT	4 (44%)	5 (56%)	9 (2%)
CHT a HT	133 (100%)	0 (0%)	133 (33%)
No cambio del procedimiento adyuvante	205 (79%)	54 (21%)	259 (65%)
CHT a CHT	48 (53%)	43 (47%)	91 (23%)
HT a HT	157 (93%)	11 (7%)	168 (42%)

RS: Risk score. CHT: Tratamiento con quimioterapia. HT: Tratamiento hormonal.



La reclasificación del grado de riesgo con relación a la proposición para el cambio de los RS a dos niveles (Gluz et al., 2016; Kim et al., 2016) mantuvo los ratios de cambio. Los resultados del cambio quedan recogidos en la Tabla 25. La reclasificación de los grados de riesgo mantuvo una tasa total de cambio en el tratamiento similar, incrementando un 1% de los casos. La nueva reclasificación también mantendría a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia como el grupo de pacientes con mayor grado de cambio. Así, el cambio de quimiohormonoterapia a la hormonoterapia exclusiva sufría cambio en el tratamiento en el total de los casos.

### 5.2.1.3.VARIABLES RELEVANTES EN LA RECLASIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE.

Las diferentes características presentadas por los pacientes guardan relación con los dos criterios evaluados para establecer el riesgo de recurrencia a largo plazo. Así, el grado de expresión de RP o el índice de proliferación celular Ki-67 son parámetros utilizados por ambas tecnologías predictivas de riesgo. Sin embargo, el peso de los parámetros histoquímicos podría suponer diferencias debido a la diferencia en los resultados de riesgo, al margen de la consideración de otros parámetros adicionales. Además, si bien todos los pacientes afectados de CM eran evaluados mediante criterios histoquímicos, las condiciones de clasificación establecidas por el Comité de Expertos del Departamento de Sanidad para que los pacientes pudiesen ser evaluados con el TMG incluían criterios histoquímicos como el tamaño de los tumores, entre otros. Por lo tanto, el trabajo estableció la relevancia de las características del paciente y sus perfiles histoquímicos con la terapia adyuvante administrada (quimio-hormonal u hormonal).

El análisis de las características de los pacientes sobre el tratamiento adyuvante derivado del RS predicho por la técnica analítica sobre la que se apoyarían los clínicos se estableció de modo diferenciado entre las dos tecnologías. La relevancia de cada una de las variables histológicas se estableció a través de un análisis de curvas ROC, determinando la capacidad diagnóstica de cada variable, es decir, su capacidad para clasificar correctamente el tratamiento final recomendado (Hanley & McNeil, 1982). La consideración de un modelo o variable como clasificadores relevantes se produce a partir de un AUC de 0,7 (Zhu, Zeng, Wang, & others, 2010), si bien estos parámetros son aproximados y pueden establecerse diferentes escalas. Las curvas ROC mostraron que el Ki-67 (AUC=0,704) y el tamaño del tumor (AUC=0,695) podían ser considerados buenos clasificadores sobre el tratamiento final con relación a los criterios histopatológicos (Figura 17).

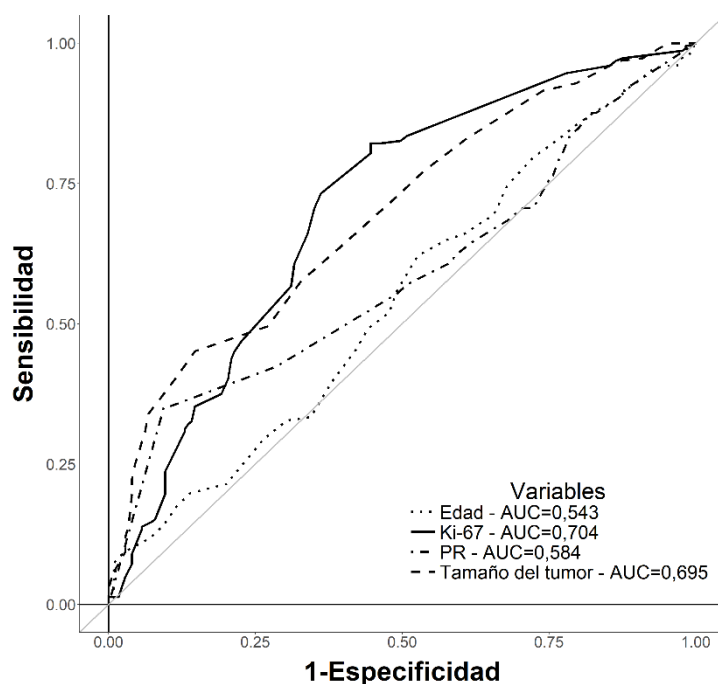


Figura 17. Curvas ROC para perfiles histológicos bajo criterios histopatológicos.

La importancia de las variables analizadas que condicionan el tratamiento quimioterápico en base a los criterios histoquímicos fue determinada a través de una regresión logística, que permitió incluir también variables dicotómicas y comprobar su influencia en la decisión de tratamiento final. Los resultados de la regresión logística se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Parámetros de la regresión logística que determina el tratamiento quimio-hormonal del test histoquímico.

	$\beta$	Std. Error	z value	$\exp(\beta)$	$\Pr(> z )$	
(Intercept)	-6,133	1,581	-3,880	0,002	0,000	***
Edad (>50 años)	-0,590	0,405	-1,457	0,554	0,145	
Menopausia (Si)	-0,328	0,364	-0,903	0,720	0,367	
Tamaño del tumor (T2)	3,157	0,441	7,155	23,511	8,34E-13	***
Grado Histológico (>I)	0,305	0,322	0,949	1,357	0,342	
Ganglios linfáticos (>pN0)	0,058	0,315	0,183	1,060	0,855	
Infiltración Vascular (Si)	-0,008	0,607	-0,014	0,992	0,989	
RP ( $\geq 20$ )	-0,480	0,327	-1,468,000	0,619	0,142	
Ki-67 ( $\geq 14$ )	2,723	0,338	8,045	15,227	8,64E-16	***

Código de significación: '\*\*\*' 0,001; '\*\*' 0,01; '\*' 0,05; '.' 0,1

La capacidad de clasificación del modelo logístico se determinó mediante la estimación de la curva ROC resultante de la regresión anterior, estableciendo que el modelo conjunto lograba una mejor capacidad de clasificación (AUC=0,83) que el tamaño del tumor o el Ki-67 por separado. Sin embargo, con la intención de comprobar el peso conjunto de estas dos variables

sobre la capacidad de clasificación se estableció un modelo logístico para la predicción del tratamiento adyuvante recomendado en función del tamaño del tumor y el Ki-67 solamente. La capacidad de clasificación se volvió a reportar mediante una curva ROC que determinó un AUC=0,79. Las curvas ROC de ambos modelos conjuntos se presentan en la Figura 18. El peso de la predicción del tratamiento adyuvante recayó sobre las variables tamaño de tumor y Ki-67 cuando se utilizan algoritmos basados solo en criterios histoquímicos. Además se estableció que si bien las dos variables de modo independiente tenían una buena capacidad de predicción, un modelo de regresión conjunto mejoraba dicha capacidad.

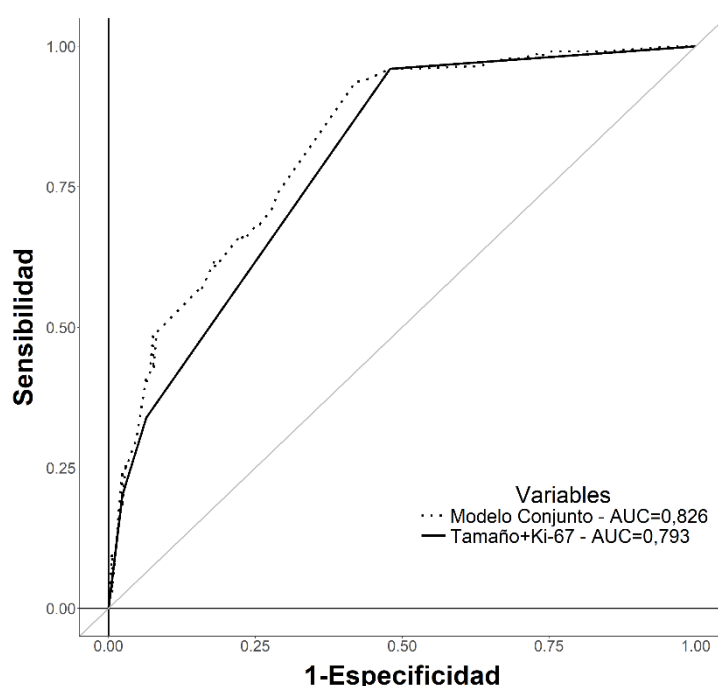


Figura 18. Curvas ROC para los modelos logísticos de clasificación bajo criterios histopatológicos.

El procedimiento analítico se duplicó de similar manera con relación a las diferentes características de los pacientes cuando la tecnología para determinar el RS correspondió con el TMG. El análisis constató la correlación línea directa existente entre grado de riesgo ofrecido por el TMG (RS) y el Ki-67 (Correlación de Pearson: 0,24,  $p=0,000$ ). También presentó una correlación lineal inversa respecto al tamaño del tumor (Correlación de Pearson: -0,103,  $p=0,04$ ), los receptores de estrógenos (Correlación de Pearson: -0,267,  $p=0,000$ ) y los receptores de progesterona (Correlación de Pearson: -0,488,  $p=0,000$ ). El resto de combinaciones no presentaron correlación lineal con el RS.

La relevancia de las diferentes variables continuas como clasificadores de la terapia quimio-hormonal también se estableció mediante un análisis de curvas ROC como en el caso anterior. De este modo, se determinó que las variables que presentaban una mayor asociación con el tratamiento quimio-hormonal constituían de modo individual buenos clasificadores al

## Resultados.

presentar AUC superiores a 0,7. El AUC resultante del Ki-67 fue 0,701 mientras que el correspondiente al grado de RP fue 0,713. El resto de variables presentaron AUC menores que 0,7 por lo que no se considerarían buenas clasificadoras del tratamiento recibido siguiendo los criterios anteriormente citados. La representación gráfica de las curvas queda recogida en la Figura 19.

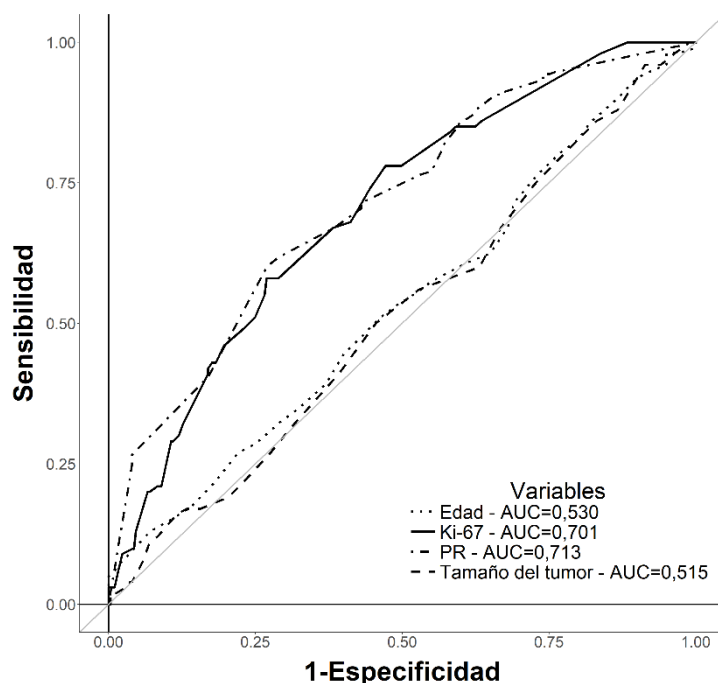


Figura 19. Curvas ROC para perfiles histológicos bajo los criterios de Oncotype Dx®.

La construcción de un modelo logístico conjunto con el total de características recogidas para establecer la relevancia de cada una de ellas sobre el tratamiento administrado a los pacientes dio lugar a los parámetros recogidos en la Tabla 27.

Tabla 27. Parámetros de la regresión logística que determina el tratamiento quimio-hormonal con Oncotype Dx®.

	$\beta$	Std. Error	z value	$\exp(\beta)$	$\Pr(> z )$	
(Intercept)	-0,652	1,454	-0,448	0,521	0,654	
Edad (>50 años)	-0,805	0,412	-1,953	0,447	0,051	.
Menopausia (Si)	0,168	0,392	0,429	1,183	0,668	
Tamaño del tumor (T2)	0,128	0,309	0,413	1,136	0,680	
Grado Histológico (>I)	0,700	0,364	1,924	2,014	0,054	.
Ganglios linfáticos (>pN0)	-0,064	0,308	-0,208	0,938	0,836	
Infiltración Vascular (Si)	-0,415	0,601	-0,691	0,660	0,490	
RP ( $\geq 20$ )	-1,548	0,305	-5,079	0,213	3,80E-07	***
Ki-67 ( $\geq 14$ )	1,434	0,321	4,469	4,197	7,86E-06	***

Código de significación: '\*\*\*' 0,001; '\*\*' 0,01; '\*' 0,05; '.' 0,1

## Resultados.

El modelo logístico estableció que las variables grado de RP ( $\geq 20$ ) y Ki-67 ( $\geq 14$ ) eran muy significativas respecto a la asignación de la terapia quimio-hormonal. La relación entre los RP y el Ki-67 con el riesgo de recurrencia del tumor constató su relevancia en la clasificación molecular de las diferentes tipologías del cáncer (Prat et al., 2013). Del mismo modo, a un índice de significación menor ( $\alpha=10\%$ ) se estableció la relevancia de pertenecer al grupo de edad mayor de 50 años y tener un grado histológico medio alto.

La capacidad de clasificación de diversos modelos se estableció a través de curvas ROC que determinaron que si bien el modelo conjunto constituían un buen clasificador (AUC=0,738), un modelo que contase con las variables edad, grado histológico, RP y Ki67 también daba lugar a un buen clasificador (AUC=0,732). Incluso al considerar únicamente las dos últimas variables se obtuvo un modelo de regresión con una buena capacidad de clasificación (AUC=0,702). La comparación de las distintas curvas ROC se establece en la Figura 20.

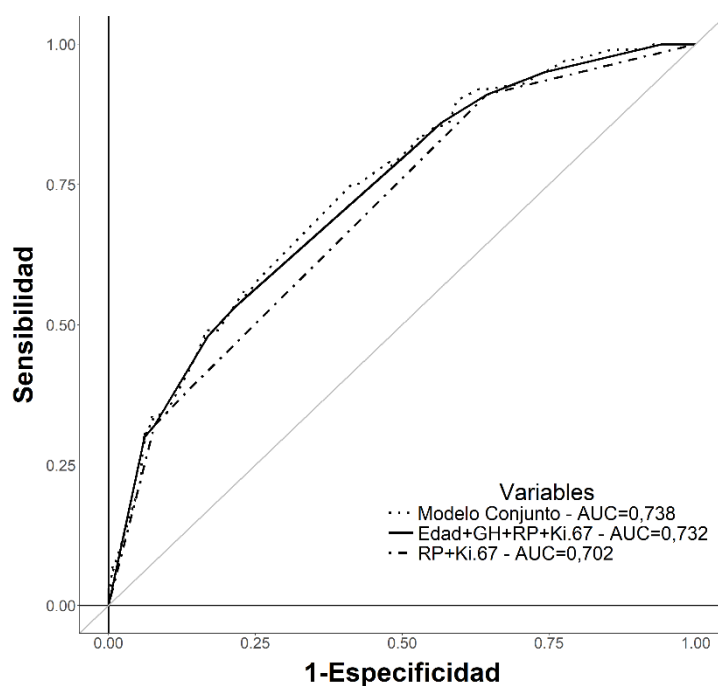


Figura 20. Curvas ROC para los modelos logísticos de clasificación para Oncotype Dx®.

Por lo tanto, la carga de la clasificación en la determinación del tratamiento quimio-hormonal a través del TMG correspondió al grado de RP y Ki-67. Los resultados fueron concordantes con los aportados en la literatura, al indicar que una disminución del nivel de progesterona y un incremento de Ki-67 están asociados con el aumento de la probabilidad de sufrir recurrencia de cáncer a largo plazo (RS alto) (Chang et al., 2000; López-Barajas et al., 2016). En los análisis realizados no se encontró que el tamaño del tumor fuese significativo en la predicción de la prescripción de la quimioterapia como se ha establecido en la literatura en estudio precedentes (Herazo-Maya et al., 2014). Sin embargo, las dimensiones del tumor son una cuestión controvertida porque la relación entre la recurrencia de los tumores en estadio temprano y la predicción de recurrencia ofrecida por Oncotype Dx® han constatado la

existencia de cierta relación en algunos estudios (González-Sistal et al., 2014; Harowicz et al., 2017).

#### 5.2.1.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO.

El análisis del impacto producido por la inclusión del TMG en la cartera de servicios se estableció abordando dos tipos de costes diferentes, los costes puramente sanitarios y los costes sociales. Los costes sanitarios correspondieron a aquellos derivados del tratamiento médico del cáncer, sin incluir las cargas económicas que pudieran derivarse sobre las familias, como se ha indicado con anterioridad. Por el contrario, los costes sociales solamente se establecieron por la carga derivada de la pérdida de productividad asociada al tratamiento de los pacientes. Así, la pérdida de productividad se asoció a los individuos a los que se administró quimioterapia y durante el período de este tratamiento. Los efectos adversos períodos asociados a la hormonoterapia no son limitantes de la capacidad de los pacientes para desarrollar una actividad normal salvo casos específicos. Si bien es cierto que existe una pérdida de calidad de vida en los individuos tratados (Amir, Seruga, Niraula, Carlsson, & Ocaña, 2011; Ingle, 2013; Saha & Fleming, 2015). Por ello, los costes asociados a la pérdida de productividad no se refirieron a este período que sí estaba asociado con costes sanitarios. Por otro lado, el análisis de los costes también se estableció con relación a las dos escalas de clasificación del riesgo del TMG, el criterio de 3 niveles existente en la actualidad y la escala dicotómica en discusión (Gluz et al., 2016; Kim et al., 2016).

El análisis del impacto se llevó a cabo sobre la base del cambio en la decisión de tratamiento y los costes derivados de dicho cambio. La modificación en los criterios sobre el riesgo de recurrencia a largo plazo conducían a una modificación en el número de pacientes sometidos a quimioterapia y por tanto a una disminución en el los costes asociados. Como se ha indicado con anterioridad, la quimioterapia se asocia a una importante pérdida de la calidad de vida como consecuencia de los efectos adversos del tratamiento que en ocasiones conducen a intervenciones sanitarias adicionales causantes de costes sanitarios adicionales.

El impacto desagregado sobre presupuesto a corto plazo con arreglo al uso de criterios histoquímicos o el TMG distribuidos por régimen de quimioterapia se muestra en la Tabla 28. Los resultados mostraron un incremento en el coste total por paciente debido al incremento en las técnicas analíticas utilizadas para la caracterización del riesgo. El uso del TMG no implicó que no se determinasen las características histoquímicas de los pacientes, causantes del coste clásicamente. Por lo tanto, la adopción de Oncotype Dx® provocó un coste adicional en el análisis de todos los pacientes con CM en estadio temprano evaluados. El coste del TMG vario a lo largo de los 3 años evaluados por el estudio. Para evaluar el incremento del coste promedio del test se estimó un coste de 2.620€ por prueba realizada (1.050,620€). Al mismo tiempo, la inclusión de los nuevos criterios de caracterización de los pacientes dio lugar a una disminución del número total de casos que requirieron quimioterapia, como se ha constatado con anterioridad.

## Resultados.

Tabla 28. Impacto sobre el presupuesto desagregado (uso del test multigénicos con 3 niveles de clasificación).

Tipo de quimioterapia	Criterios de determinación del RS histoquímicos								Criterios de determinación del RS mediante TMG							
	Quimioterapias		GCSF		Efectos adversos		Pérdida potencial de productividad		Quimioterapias		GCSF		Efectos adversos		Pérdida potencial de productividad	
	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm Meses	Coste	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm Meses	Coste
TAC	28	61.188 €	28	13.171 €	13	21.071 €	97	181.734 €	13	28.409 €	13	6.115 €	6	9.725 €	42	79.015 €
FEC	19	42.770 €	4	1.882 €	3	4.862 €	67	126.423 €	13	29.264 €	3	1.411 €	2	3.242 €	50	94.818 €
FEC-Doc.	14	30.257 €	7	3.293 €	-	- €	50	94.818 €	2	4.322 €	1	470 €	-	- €	8	15.803 €
EC-Pac.	3	11.083 €	-	- €	-	- €	6	10.535 €	3	11.083 €	0	- €	-	- €	6	10.535 €
TC	67	102.907 €	28	8.781 €	6	9.725 €	148	279.185 €	29	44.542 €	12	3.763 €	3	4.862 €	67	126.423 €
AC	16	23.824 €	-	- €	1	1.621 €	42	79.015 €	13	19.357 €	0	- €	1	1.621 €	34	63.212 €
AC-Pac.	73	262.561 €	6	1.882 €	16	25.933 €	308	579.440 €	23	82.725 €	2	627 €	5	8.104 €	95	179.100 €
AC-Doc.	4	10.290 €	-	- €	-	- €	22	42.141 €	3	7.718 €	0	- €	-	- €	17	31.606 €
<b>Total</b>	<b>224</b>	<b>544.881 €</b>	<b>73</b>	<b>29.008 €</b>	<b>37</b>	<b>63.212 €</b>	<b>741</b>	<b>1.393.291 €</b>	<b>99</b>	<b>227.420 €</b>	<b>31</b>	<b>12.387 €</b>	<b>17</b>	<b>27.554 €</b>	<b>319</b>	<b>600.511 €</b>

El cambio en la decisión de tratamiento se produjo principalmente en una modificación de los criterios terapéuticos desde los criterios quimio-hormonales hacia la hormonoterapia exclusivamente. Como consecuencia, la inclusión de Oncotype Dx<sup>®</sup> condujo a una reducción en los costes generales derivados del tratamiento con quimioterapia (369.740 €). Sin embargo, la reducción de los costes derivados de la quimioterapia no compensó el incremento de las cargas económicas analíticas por lo que no hubo un ahorro neto derivado de la inclusión de la prueba.

Sin embargo, la reducción de los costes derivados de la quimioterapia no compensó el incremento de las cargas económicas analíticas por lo que no hubo un ahorro neto derivado de la inclusión de la prueba. La inclusión de la prueba dio lugar a un incremento en los costes analíticos de 1.698€ por persona.

La evaluación de los costes sociales introdujo una perspectiva diferente sobre la carga económica causada por la inclusión del TMG. El impacto presupuestario global derivado de la inclusión de Oncotype Dx<sup>®</sup> fue neutro en términos de costes. El ahorro derivado de los costes de la quimioterapia sumados a los ahorros causados por la pérdida de productividad fue superior al coste incremental derivado de la inclusión de la nueva prueba diagnóstica.

La diferencia de costes de evaluación entre ambas tecnologías atendiendo al análisis conjunto (sanitario y social) la diferencia correspondió a 792.780 € con una reducción en la pérdida de productividad de 1.977 € por paciente. La estimación pormenorizada de los costes de productividad con arreglo a los diferentes regímenes quimioterápicos queda recogida en el ANEXO IV, apartado 5. Además se llevó a cabo un análisis de sensibilidad que tuvo en consideración la variación de tres parámetros relevantes sobre el presupuesto, el coste de la quimioterapia, el coste de la nueva tecnología y los porcentajes de reclasificación logrados por el TMG. La variación considerada en el test de sensibilidad fue de  $\pm 20\%$  (Tabla 29).

El análisis presupuestario también tuvo en consideración la modificación de los niveles de clasificación del resigo del TMG. Los resultados del AIP atendiendo a dos niveles de clasificación del riesgo se recogen en la Tabla 30. La diferencia en los costes sanitarios con la inclusión de los nuevos criterios daría lugar a una reducción de los costes derivados de la quimioterapia de 1.363 € por persona (504.192 € totales). Con respecto a los costes sociales, la reducción de los costes de productividad correspondería a 2.785 € por persona, acumulando una disminución total de 1.116.740 € netos.

Los diferentes trabajos desarrollados sobre la carga económica que implica la inclusión de Oncotype Dx<sup>®</sup> en el sistema sanitario han establecido que el TMG es coste-efectivo (Hornberger, Cosler, & Lyman, 2005; D. T. Tsoi, Inoue, Kelly, Verma, & Pritchard, 2010). Además, algunos trabajos recogidos por la literatura constataron que el cambio de tecnología diagnóstica resultó rentable para el sistema sanitario (Hornberger et al., 2005; Smyth et al., 2015).



Resultados.

Tabla 29. Análisis de sensibilidad del análisis del impacto presupuestario.

	Determinación de RS		Determinación de RS				
	Criterios histoquímicos		Oncotype Dx®	TMG		AIP perspectiva sistema sanitario	AIP perspectiva social
	Coste del tratamiento	Pérdida de productividad		Coste del tratamiento	Pérdida de productividad		
<b>Caso Base</b>	637.101 €	1.393.291 €	1.050.620 €	267.361 €	600.511 €	680.880 €	- 111.900 €
<b>Coste de la quimioterapia +20%</b>	746.077 €	1.393.291 €	1.050.620 €	312.845 €	600.511 €	617.388 €	- 175.392 €
<b>Coste de la quimioterapia -20%</b>	528.125 €	1.393.291 €	1.050.620 €	221.877 €	600.511 €	744.372 €	- 48.408 €
<b>Test Oncotype Dx® +20%</b>	637.101 €	1.393.291 €	1.260.744 €	267.361 €	600.511 €	891.004 €	98.224 €
<b>Test Oncotype Dx® -20%</b>	637.101 €	1.393.291 €	840.496 €	267.361 €	600.511 €	470.756 €	- 322.024 €
<b>Máximo ratio de reclasificación de pacientes</b>	933.192 €	2.054.380 €	1.050.620 €	346.510 €	790.146 €	463.938 €	- 800.296 €
<b>Mínimo ratio de reclasificación de pacientes</b>	312.436 €	682.159 €	1.050.620 €	147.811 €	316.058 €	885.995 €	519.894 €

BIA: Budget Impact Analysis

Resultados.

Tabla 30. Impacto sobre el presupuesto desagregado (uso del test multigénicos con 2 niveles de clasificación RS>25).

Tipo de quimioterapia	Criterios de determinación del RS histoquímicos								Criterios de determinación del RS mediante TMG							
	Quimioterapias		GCSF		Efectos adversos		Pérdida potencial de productividad		Quimioterapias		GCSF		Efectos adversos		Pérdida potencial de productividad	
	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm Meses	Coste	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm	Coste	Núm Meses	Coste
TAC	28	61.188 €	28	13.171 €	13	21.071 €	97	181.734 €	10	21.853 €	10	4.704 €	5	8.104 €	34	63.212 €
FEC	19	42.770 €	4	1.882 €	3	4.862 €	67	126.423 €	3	6.753 €	1	470 €	-	- €	13	23.704 €
FEC-Doc.	14	30.257 €	7	3.293 €	-	- €	50	94.818 €	2	4.322 €	1	470 €	-	- €	8	15.803 €
EC-Pac.	3	11.083 €	-	- €	-	- €	6	10.535 €	1	3.694 €	0	- €	-	- €	6	10.535 €
TC	67	102.907 €	28	8.781 €	6	9.725 €	148	279.185 €	5	7.680 €	2	627 €	-	- €	11	21.071 €
AC	16	23.824 €	-	- €	1	1.621 €	42	79.015 €	6	8.934 €	0	- €	-	- €	14	26.338 €
AC-Pac.	73	262.561 €	6	1.882 €	16	25.933 €	308	579.440 €	16	57.548 €	1	314 €	3	4.862 €	56	105.353 €
AC-Doc.	4	10.290 €	-	- €	-	- €	22	42.141 €	1	2.573 €	0	- €	-	- €	6	10.535 €
<b>Total</b>	<b>224</b>	<b>544.881 €</b>	<b>73</b>	<b>29.008 €</b>	<b>37</b>	<b>63.212 €</b>	<b>741</b>	<b>1.393.291 €</b>	<b>44</b>	<b>113.357 €</b>	<b>15</b>	<b>6.586 €</b>	<b>8</b>	<b>12.966 €</b>	<b>147</b>	<b>276.551 €</b>

Sin embargo, los resultados arrojados por los pacientes evaluados en el sistema de salud del País Vasco concluyeron un incremento en el coste de 1.697 € por paciente. Un análisis del impacto presupuestario realizado en Irlanda encontró un ahorro neto debido a que los costes de los diferentes regímenes aplicados en la quimioterapia eran mucho mayores a los registrados en el País Vasco y en otros estudios. Además, el porcentaje de cambio en la decisión registrado también presentó niveles más elevados (59%) (Smyth et al., 2015). Por lo tanto, cuanto mayor sea el porcentaje de cambio en la decisión cuanto menor el coste unitario de la quimioterapia, más favorable será el resultado económico de la prueba.

Los resultados del presente estudio relativos al porcentaje de cambio en la decisión tras el análisis con el TMG son equivalente a otros resultados de la literatura, en torno a un tercio de los casos (Albanell et al., 2012; Eiermann et al., 2013; Gligorov et al., 2015; Lo et al., 2010). Sin embargo, los registros sobre el coste unitario de quimioterapia varían significativamente. Así, el ejemplo más distante respecto a los registros presentados por la cohorte estudiada en el País Vasco corresponde al trabajo de Smyth et al. (2015) que aplicaron un coste total de la quimioterapia de 7.903 € por paciente. Del mismo modo, los costes del G-CSF y el tratamiento de los efectos adversos también presentaron discrepancias con 4.985 € y 756 € por paciente respectivamente.

La principal diferencia en base a los datos utilizados en el estudio irlandés y nuestro trabajo realizado sobre datos relativos al Servicio Vasco de Salud se estableció con relación al coste unitario sobre los fármacos para la estimulación de colonias de granulocitos. No obstante, la aplicación de una perspectiva más amplia al incluir los costes asociados con las pérdidas de productividad produjo una conclusión diferente. Los efectos adversos asociados a la quimioterapia son diversos, así como el tiempo asociado al tratamiento dando lugar a que el cambio tecnológico produzca un ahorro neto de 1.977 € por paciente que compensa el coste de la prueba. Al margen de los costes directos de la pérdida de productividad también deben tenerse presentes los costes derivados de la disminución de la calidad de vida de los pacientes. La reclasificación evitó el sufrimiento asociado a la quimioterapia y, por lo tanto, mejoró el bienestar de los pacientes. Sin embargo, no el estudio no consideró los costes asociados con efectos secundarios a largo plazo, así como las potenciales metástasis o los resultados a largo plazo asociados con la mejora de la calidad de vida, evitado recurrencia debido a las mejores decisiones de tratamiento.

### **5.2.2. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE *ONCOTYPE Dx*®.**

A lo largo de este apartado se establecieron los resultados de la evaluación económica comparada entre la decisión sobre la terapia adyuvante de pacientes con CM en estadio temprano asistida con criterios histoquímicos y el uso del TMG Oncotype Dx®. El análisis se estableció en relación a diferentes modelos que recogieron diferentes enfoques, haciendo referencia al punto de vista sanitario o al social. Los diferentes modelos se construyeron para evaluar la decisión de inclusión del TGM Oncotype Dx® en el Sistema Sanitario Vasco. Por lo tanto, la modelización simuló las características del sistema de salud y la estructura social

referida. Con tal objeto, los parámetros utilizados correspondieron a la población vasca y a una muestra de pacientes con CM compuesta por una cohorte de 401 pacientes con CM tratados en 4 hospitales de Euskadi, HUA, HUB, HUD y Onkologikoa, previamente analizada.

La estructura de la sección se establece en dos apartados. En primer lugar se establecen los resultados del análisis determinista de los diferentes modelos, ofreciendo el resultado del análisis económico, así como la comparación con el resto de resultados presentes en la literatura. En segundo lugar, se establecen los resultados de un análisis de sensibilidad paramétrico para estudiar el efecto de la incertidumbre de cada una de las variables que caracterizan a los individuos modelados. Del mismo modo, se establece el análisis del peso de la variabilidad de cada una de las variables sobre el resultado económico final.

#### 5.2.2.1.RESULTADOS DETERMINISTAS DEL ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD.

El cambio de tecnología para dar soporte a la toma de decisiones para la administración del tratamiento adyuvante en los pacientes con CM RH (+), HER2/neu (-), T1-2 pN0-1mi, metástasis negativo dio lugar a una reducción en la administración de quimioterapias. El modelo representó la evolución del cambio en la decisión de tratamiento presentada por la población analizada con anterioridad.

Los diferentes modelos ofrecieron resultados coherentes con la modificación de las decisiones de tratamiento adyuvante esperadas. La reducción del número de quimioterapias dio lugar a una reducción de los costes de tratamiento medio por persona de aproximadamente el 50% en el caso del TMG frente a los criterios histoquímicos como puede observarse en la Tabla 31, Tabla 32, Tabla 33 y la Tabla 34. Sin embargo, la reducción de número de quimioterapias y sus costes asociados no logró compensar los costes derivados del análisis de los pacientes (2.620€/paciente). Los costes por paciente eran 2,2 veces superiores. Estos resultados fueron concordantes con los aportados por el análisis del impacto presupuestario previamente realizado.

El análisis planteo cuatro situaciones diferentes para estudiar el cambio tecnológico. Los modelos recogieron tanto el enfoque sanitario como la perspectiva social a través de los costes derivados de la pérdida de productividad. Además, se recogió la discusión establecida en la literatura sobre la necesidad de un cambio en los criterios de clasificación del riesgo y por consiguiente las recomendaciones de tratamiento (Gluz et al., 2016; Kim et al., 2016). La reclasificación de los pacientes caracterizados con RS intermedio conduciría a la modificación de los resultados económicos sobre la valoración del TMG.

La pérdida de productividad fue considerada como consecuencia de la quimioterapia de modo similar al establecido en el AIP. El ACE consideró las mismas condiciones y no valoró la posibilidad de efectos adversos limitantes que pudieran asociarse a la hormonoterapia. La inclusión de los costes derivados de la pérdida de productividad durante la administración de la quimioterapia condujo a una reducción de los costes por paciente de un 13,08% como consecuencia de la inclusión del TMG.

Resultados.

Tabla 31. Coste y beneficio medio por paciente bajo el enfoque sanitario.

		TMG	Criterios histoquímicos
Costes acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Costes analíticos	Sin descuento	2.620,00	0,00
	Con descuento	2.620,00	0,00
Quimioterapia	Sin descuento	620,89	1.470,10
	Con descuento	620,89	1.470,10
(Costes por pérdida de productividad)	Sin descuento	0	0
	Con descuento	0	0
Hormonoterapia	Sin descuento	4.907,65	4.887,21
	Con descuento	4.549,51	4.515,61
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	232,18	230,16
	Con descuento	193,45	191,11
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	2.475,84	2.435,43
	Con descuento	1.363,92	1.338,75
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	2.205,24	2.473,32
	Con descuento	1.755,39	1.968,28
QALY's acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Quimioterapia	Sin descuento	0,060	0,142
	Con descuento	0,060	0,142
Hormonoterapia	Sin descuento	3,783	3,768
	Con descuento	3,506	3,481
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	1,433	1,422
	Con descuento	1,194	1,181
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	16,449	16,186
	Con descuento	9,043	8,880
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	0,071	0,080
	Con descuento	0,057	0,064

Tabla 32. Coste y beneficio medio por paciente bajo el enfoque social.

		TMG	Criterios histoquímicos
Costes acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Costes analíticos	Sin descuento	2.620,00	0,00
	Con descuento	2.620,00	0,00
Quimioterapia	Sin descuento	2.477,23	5.864,40
	Con descuento	2.477,23	5.864,40
(Costes por pérdida de productividad)	Sin descuento	1.856,34	4.394,30
	Con descuento	1.856,34	4.394,30
Hormonoterapia	Sin descuento	4.907,65	4.887,21
	Con descuento	4.549,51	4.515,61
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	232,18	230,16
	Con descuento	193,45	191,11

## Resultados.

Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	2.475,84	2.435,43
	Con descuento	1.363,92	1.338,75
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	2.205,24	2.473,32
	Con descuento	1.755,39	1.968,28
QALY's acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Quimioterapia	Sin descuento	0,060	0,142
	Con descuento	0,060	0,142
Hormonoterapia	Sin descuento	3,783	3,768
	Con descuento	3,506	3,481
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	1,433	1,422
	Con descuento	1,194	1,181
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	16,449	16,186
	Con descuento	9,043	8,880
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	0,071	0,080
	Con descuento	0,057	0,064

*Tabla 33. Coste y beneficio medio por paciente bajo el enfoque sanitario bajo los nuevos criterios de clasificación del Oncotype Dx®.*

		TMG	Criterios histoquímicos
Costes acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Costes analíticos	Sin descuento	2.620,00	0,00
	Con descuento	2.620,00	0,00
Quimioterapia	Sin descuento	395,72	1.468,31
	Con descuento	395,72	1.468,31
(Costes por pérdida de productividad)	Sin descuento	0	0
	Con descuento	0	0
Hormonoterapia	Sin descuento	4.936,60	4.900,34
	Con descuento	4.579,74	4.527,52
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	235,85	231,87
	Con descuento	196,68	192,53
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	2.544,54	2.466,55
	Con descuento	1.400,83	1.354,78
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	1.550,65	2.158,42
	Con descuento	1.230,39	1.719,42

QALY's acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.

Resultados.

Quimioterapia	Sin descuento	0,038	0,142
	Con descuento	0,038	0,142
Hormonoterapia	Sin descuento	3,805	3,778
	Con descuento	3,530	3,491
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	1,453	1,431
	Con descuento	1,212	1,189
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	16,901	16,392
	Con descuento	9,285	8,985
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	0,050	0,070
	Con descuento	0,040	0,055

*Tabla 34. Coste y beneficio medio por paciente bajo el enfoque social bajo los nuevos criterios de clasificación del Oncotype Dx®.*

		TMG	Criterios histoquímicos
Costes acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Costes analíticos	Sin descuento	2.620,00	0,00
	Con descuento	2.620,00	0,00
Quimioterapia	Sin descuento	1.584,63	5.858,92
	Con descuento	1.584,63	5.858,92
(Costes por pérdida de productividad)	Sin descuento	1.188,91	4.390,61
	Con descuento	1.188,91	4.390,61
Hormonoterapia	Sin descuento	4.936,60	4.900,34
	Con descuento	4.579,74	4.527,52
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	235,85	231,87
	Con descuento	196,68	192,53
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	2.544,54	2.466,55
	Con descuento	1.400,83	1.354,78
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	1.550,65	2.158,42
	Con descuento	1.230,39	1.719,42
QALY's acumulados por individuo en los diferentes períodos de terapia.			
Quimioterapia	Sin descuento	0,038	0,142
	Con descuento	0,038	0,142
Hormonoterapia	Sin descuento	3,805	3,778
	Con descuento	3,530	3,491
Seguimiento hasta recupera calidad de vida	Sin descuento	1,453	1,431
	Con descuento	1,212	1,189
Seguimiento a lo largo de la vida	Sin descuento	16,901	16,392
	Con descuento	9,285	8,985
Fin de la vida por metástasis	Sin descuento	0,050	0,070
	Con descuento	0,040	0,055

La inclusión de los nuevos criterios de clasificación dio lugar al incremento en la caída del número de quimioterapias en un 27,10% (reducción total de las quimioterapias 84,44%). La reducción de la recomendación del tratamiento con quimioterápico permitió compensar en mayor medida el coste analítico del TGM. No obstante, la inclusión del TGM daba lugar a un

incremento de los costes desde un enfoque sanitario. La inclusión de los costes derivados de la pérdida de productividad en la modelización del cambio de criterios condujo a una situación inversa. Los costes de derivados del TGM eran inferiores a los criterios histoquímicos clásicos. Además, la modificación de los criterios de decisión diagnóstica condujo a que las diferencias entre ambas tecnologías ascendieran a un 39,87%.

Los costes derivados del resto de las siguientes etapas no se vieron afectados por el cambio de tecnología diagnóstica porque los dos test diagnósticos solo afectan a la decisión de administración de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, desde el punto de vista del análisis de costes se establece que la hormonoterapia es la etapa que mayor volumen de coste genera. La hormonoterapia está condicionada por la distribución de la menopausia en la población. Las mujeres que han pasado la menopausia son tratadas generalmente con tamoxifeno mientras que las mujeres en una etapa previa son tratadas con inhibidores de las aromatasas. Las pautas de tratamiento hormonal se mantuvieron en la población de referencia. El resto de etapas por las que las pacientes fueron seguidas hasta la muerte registraron los costes relativos al seguimiento en las visitas anuales. La etapa que corresponde al final de la vida por la aparición de procesos metastásicos no aporta una carga de coste elevada debido a que la supervivencia de las pacientes en estos períodos es corta (VilaprinYO et al., 2009).

El menor aporte de QALYs se produjo en las dos etapas en las que los pacientes fueron sometidos a tratamientos con citotóxicos. Los pacientes sufrieron una importante reducción de la calidad de vida durante la etapa en la que los pacientes fueron sometidos a la quimioterapia adyuvante. De modo similar, el período de final de la vida como consecuencia de la metástasis constituyó una etapa de reducción relevante de la calidad de vida.

Los resultados con relación al análisis coste-efectividad quedan resumidos en la Tabla 35. La diferencia de los costes totales individuales asociados al tratamiento de los pacientes con CM con relación al uso de las dos tecnologías evaluadas fue de 1.566€. La diferencia estableció que el TMG fue más costoso que los criterios histoquímicos como se ha indicado con anterioridad. La inclusión de los costes derivados de la pérdida de productividad dio lugar a una diferencia de 972€ a favor de la inclusión del TMG. El incremento de la calidad de vida de los pacientes ( $\Delta\text{QALYs}=0,113$ ) como consecuencia de la reducción del número de pacientes que accedían a la etapa más dura en términos de calidad (la quimioterapia), hizo que Oncotype Dx<sup>®</sup> fuese la tecnología dominante. La inclusión del efecto de la pérdida de productividad ofreció la perspectiva social del cambio tecnológico.

Los umbrales sobre el ICER que se han establecido en la literatura para aceptar la inclusión de una tecnología en la cartera de servicios son diversos en función del país referido. En el caso del Reino Unido el intervalo de aceptación se sitúa entre las £20 000-£30 000 (Towse, 2009). En EE.UU. el intervalo se sitúa entre 50 000\$ – 100.000\$ (Kaplan & Bush, 1982; Ubel, Hirth, Chernew, & Fendrick, 2003). Por su parte, en Canadá el umbral de aceptación asciende a 100.000 CA\$ (Laupacis, Feeny, Detsky, & Tugwell, 1993). Sin embargo, existe controversia sobre las dos metodologías utilizadas para la determinación de los umbrales, la opinión experta y la predisposición de pago individual (Shiroiwa et al., 2010). El umbral de pago



## Resultados.

considerado en España se sitúa en 30.000€/QALY (Sacristán, Oliva, Llano, Prieto, & Pinto, 2002). Del mismo modo, también se suscita la posibilidad de incluir nuevas metodologías de cálculo que incluyan otros aspectos en la determinación del umbral como los beneficios sociales netos (Vallejo-Torres et al., 2016). El ICER de todos los modelos considerados en el estudio se encontró por debajo del umbral de aceptación establecido en España.

*Tabla 35. Resultados del análisis coste-efectividad con relación a los diferentes modelos propuestos.*

	$\Delta$ Costes	$\Delta$ Costes Descuento	$\Delta$ QALYs	$\Delta$ QALYs Descuento	ICER	ICER Descuento
Enfoque sanitario (Clasificación Oncotype Dx© actual)	1.565,58	1.619,31	0,197	0,113	7.934,62	14.389,88
Enfoque social (Clasificación Oncotype Dx© actual)	-972,38	-9.18,65	0,197	0,113	Dominante	Dominante
Enfoque sanitario (Clasificación Oncotype Dx© nueva)	1057,86	1160,81	0,434	0,243	2.437,81	4.784,52
Enfoque social (Clasificación Oncotype Dx© nueva)	-2.143,83	-2.040,88	0,434	0,243	Dominante	Dominante

Los diferentes estudios recogidos en la literatura han establecido condiciones específicas con arreglo a los sistemas sanitarios en los que se introdujo el TMG Oncotype Dx© y atendiendo a características específicas de los pacientes que diferían de los evaluados en el País Vasco en algunos casos. Los trabajos publicados en Europa se centran en la comparativa entre el TMG y la práctica clínica habitual, principalmente basada en el uso de criterios histoquímicos. La muestra de pacientes principalmente se centra en CM en estadio temprano HR (+) y pN0. Sin embargo, los resultados son diversos pudiendo presentar desde un ICER de 9.462€ (Lacey, Chien, & Hornberger, 2011) hasta hacer al TMG la tecnología dominante (Blohmer et al., 2013). Los estudios desarrollados en el Reino Unido aplicando el uso del TMG a características de pacientes más variadas en cuanto a la presencia de ganglios linfáticos afectados los resultados mostraron ICER en torno a los 6.000€/QALY (P. S. Hall, McCabe, Stein, & Cameron, 2012b; Holt et al., 2013; Ward et al., 2013). Los resultados de los estudios europeos fueron presentados desde el punto de vista sanitario. El análisis de la inclusión de Oncotype Dx© en el País Vasco desde la misma perspectiva sanitario quedó alineado con los trabajos recogidos en la literatura.

Las aportaciones realizadas con relación a países americanos los resultados se diferencian con relación al país sobre el que se realizó el estudio. Los trabajos realizados en EE.UU. o Méjico se establecieron comparando el TMG contra la práctica clínica habitual o la guía diagnóstica NCCN. La caracterización de los pacientes principalmente respondió a RH (+) y ausencia de ganglios linfáticos afectados salvo uno de los estudios (Vanderlaan et al., 2011). Los resultados

del ICER establecieron que el TMG era la tecnología dominante de modo generalizado o el coste por QALY era muy bajo (Bargalló-Rocha et al., 2015; Cosler & Lyman, 2009; Hornberger, Chien, Krebs, & Hochheiser, 2011; Hornberger et al., 2005; Lyman, Cosler, Kuderer, & Hornberger, 2007). Los resultados en ICER se lograban por una reducción en los costes sanitarios directos del tratamiento como consecuencia de la menor clasificación de los pacientes. En contraposición, los resultados de los trabajos desarrollados en Canadá resultados de ICER similares a los obtenidos en Europa y los logrados en el País Vasco (Lamond et al. 2012). Incluso, el coste por QALY alcanzado fue muy superior en algunos trabajos alcanzando los 60.000 dólares canadienses por QALY (Hannouf, Xie, Brackstone, & Zaric, 2012; D. T. Tsoi et al., 2010).

Las diferentes evaluaciones tuvieron en consideración modelizaciones diferentes de la historia natural de las pacientes, asumiendo costes de la práctica clínica diferentes. Así, algunos estudios como los desarrollados en Israel (Klang et al., 2010) y Japón (Kondo et al., 2011) no incorporaron en la historia complicaciones como las recidivas. Sin embargo, a pesar de las diferencias en ICER en general algunos de los trabajos ofrecen resultados similares a los logrados en el País Vasco o Australia (O'Leary et al., 2010).

La quimioterapia adyuvante ha sido el procedimiento terapéutico utilizado para tratar los cánceres Luminal A y B, a pesar de dudas existentes sobre la efectividad (Ragaz et al., 2011). Por lo tanto, la inclusión de una tecnología que permita una mejor reclasificación del riesgo y reduzca el número de pacientes tratados con quimioterapia podría conducir a un significativo ahorro de las terapias. Sin embargo, los costes de los fármacos utilizados para componer los diferentes regímenes utilizados en el tratamiento de CM en estadio temprano han sufrido un rápido y significativo descenso de precio. El descenso de precio no está relacionado con los precios de lanzamiento de nuevas drogas que el mercado del tratamiento oncológico está sufriendo. Por lo tanto, la reducción de costes de tratamiento no compensa el incremento de los costes derivados la introducción de la tecnología. A pesar de que la reclasificación realizada por el TMG da lugar a una importante disminución del número quimioterapias y un incremento en la calidad de los pacientes.

La consideración de costes adicionales durante la etapa de tratamiento relacionada con la administración de la quimioterapia tiene relevancia en la determinación de los costes por QALY que implica la incorporación de Oncotype Dx®. La consideración de costes no sanitarios aporta una visión enfoque social de la carga de la enfermedad. Un estudio desarrollado en Japón consideró la carga sobre la economía particular la pérdida de tiempo personal y los costes de transporte (Yamauchi et al., 2014b). Los resultados implicaron que la variación de estos costes aportaba un peso del 2% en la constitución del ICER. Sin embargo, los costes más relevantes pueden establecerse a través de variables como la pérdida de la productividad laboral causada. Los resultados del estudio determinaron que la adopción de una perspectiva más social hiciese que el TMG dominase frente a los criterios histoquímicos. El peso de los costes de pérdida de productividad en la etapa de administración de la quimioterapia alcanzó el 75% por individuo. Los resultados fueron equiparables a los logrados en Singapur (de Lima

## Resultados.

Lopes, Chien, & Hornberger, 2011) o los mostrados en un estudio francés (Katz et al., 2015) que logró el cambio de dominancia entre tecnologías como consecuencia de los costes de pérdida de productividad.

El resultado de la evaluación fue similar al abordar los nuevos criterios de clasificación del TMG, cambiando la consideración de administración de la quimioterapia a partir de RS>18 a un RS>25. El criterio RS>18 engloba a los pacientes con riesgo intermedio y alto a los que se les recomienda la quimioterapia adyuvante en conjunto. Los modelos deterministas mostraron una reducción del ICER muy significativo desde el punto de vista sanitario (2.438 €/QALY). La diferencia en los costes entre ambas tecnologías se vio amortiguada por un mecanismo de compensación de costes. El alto número de quimioterapias ahorradas contribuyó a paliar el incremento del coste analítico producido por Oncotype Dx®. Al mismo tiempo se produjo un incremento en la diferencia de la calidad de vida de los pacientes evaluados con el TMG, incrementando la diferencia entre ambas tecnologías. La adopción del punto de vista social en el análisis, igual que en la valoración para el RS>18 hizo que el TMG fuese dominante frente a los criterios histoquímicos actuales.

El análisis también estableció un modelo para establecer la comparación entre ambos criterios para recomendar la quimioterapia del TMG, utilizando como comparador el criterio RS>18. Los resultados de la comparación entre ambos criterios se recogen en la Tabla 36. Los resultados mostraron la dominancia del criterio RS>25. Un estudio similar fue desarrollado en el Reino Unido para comprobar el efecto del cambio en los niveles de clasificación sobre los que administrar la quimioterapia adyuvante (Stein et al., 2016). El análisis estableció como comparador la administración de quimioterapia generalizada a todos los pacientes. El modelo de Stein et al. (2016) y el desarrollado por nosotros en el País Vasco presentaba diferencias relevantes en cuanto a la representación de algunas etapas de la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, los resultados son coherentes entre ambos estudios.

*Tabla 36. Resultados del análisis coste-efectividad comparativo entre los criterios RS>25 y RS>18 (comparador).*

	$\Delta$ Costes	$\Delta$ Costes Descuento	$\Delta$ QALYs	$\Delta$ QALYs Descuento	ICER	ICER Descuento
Enfoque sanitario	-824,92	-725,01	0,440	0,250	Dominante	Dominante
Enfoque social	-1.549,75	-1.449,84	0,445	0,248	Dominante	Dominante

Finalmente se constató que los distintos modelos presentaron diferencias como consecuencia de la consideración del descuento temporal. Los modelos constaron un incremento del ICER a pesar de que el descuento podía dar a entender el efecto inverso. El aumento del ICER quedo explicado a través del período de administración de la quimioterapia y el cálculo de ICER. La diferencia en los costes como consecuencia de la modificación de la tecnología analítica se debe a la quimioterapia. Al mismo tiempo se constata que el conjunto de regímenes quimioterápicos presentan un periodo de administración inferior a un año, por lo que sus

gastos no están condicionados a efectos de descuento (periodos superiores a un año). Por el contrario, las diferencias en la calidad de vida de los pacientes constatadas en las diferentes etapas se ven afectadas por el descuento temporal. De este modo, el cálculo del ICER mostró un numerador mínimamente alterado ( $\Delta$ Costes) y un denominador menor ( $\Delta$ Calidad). En consecuencia, el efecto causado por el descuento condujo a un incremento del ICER en comparación con el caso basal.

#### 5.2.2.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO.

Los procedimientos probabilísticos permiten analizar la incertidumbre asociada con los parámetros de entrada en un modelo. Como consecuencia, el análisis de sensibilidad paramétrico permite estimar la incertidumbre en los resultados del modelo con relación al coste, los beneficios y la razón coste-efectividad (Briggs, Claxton, y Sculpher 2006). El análisis de sensibilidad paramétrico puede asemejarse con los procedimientos bayesianos enfocados al análisis de coste-efectividad (Claxton, Neumann, Araki, & Weinstein, 2001). La modelización trata de ofrecer una caracterización genérica de la incertidumbre asociada a los resultados del modelo. Para ello, los parámetros se definen con relación a distribuciones de probabilidad que reflejan la variabilidad que pudiera sufrir el parámetro en condiciones reales (Briggs 1999). El estudio englobó el desarrollo de análisis de sensibilidad paramétrica para cada uno de los modelos de evaluación económica desarrollados. El análisis de sensibilidad condujo a establecer el plano coste-efectividad de cada uno de los modelos, englobando los dos enfoques de interés y las diferentes comparaciones entre tecnologías.

El plano coste-efectividad constituye uno de las representaciones más comunes para poder visualizar la variación de los costes con relación a los beneficios de una intervención (Black, 1990). El plano se construye como una representación cartesiana donde el eje de ordenadas recoge las variaciones del coste y el eje de abscisas corresponde con la variación de los beneficios. La representación gráfica permite establecer la opción más coste-efectiva con relación a la información existente. La Figura 21 establece las curvas de nivel de densidad de los puntos alcanzados en el plano coste-efectividad correspondiente al enfoque sanitario para la comparación del TMG ( $RS > 18$ ) y los criterios histoquímicos, considerando el descuento temporal. El centro de gravedad (centroide) de la nube de densidad de resultados logrados se presentó por debajo del umbral de aceptabilidad establecido en los 30.000€/QALY. Tanto para la valoración de costes y calidad de vida con y sin descuento. No obstante, no todas las simulaciones fueron coste-efectivas para este umbral.

El conjunto de planos coste-efectividad relativos a todos los modelos queda recogido en el ANEXO VII. No obstante, la Figura 22 representa la distribución del total de centroides que representan el análisis de sensibilidad paramétrico de los modelos de comparación entre el TMG y los criterios histoquímicos. Los resultados diferencian la aplicación o no del descuento y la distribución de los diferentes modelos de modo fiel a los resultados presentados en los resultados paramétricos.

## Resultados.

Por su parte, la consecuencia derivada de una variación en los criterios de evaluación del TMG condujo a establecer un modelo comparativo entre las dos versiones propuesta de clasificación de la administración de quimioterapia (RS>18 y RS>25). Los planos coste efectividad de los enfoques sanitario y social pueden encontrarse en el ANEXO VII. La evaluación del TMG entre los dos criterios de evaluación concluyo que la propuesta de un nuevo criterio de clasificación (RS>25) resultaba dominante frente la actual clasificación del tratamiento para la mayoría de las simulaciones.

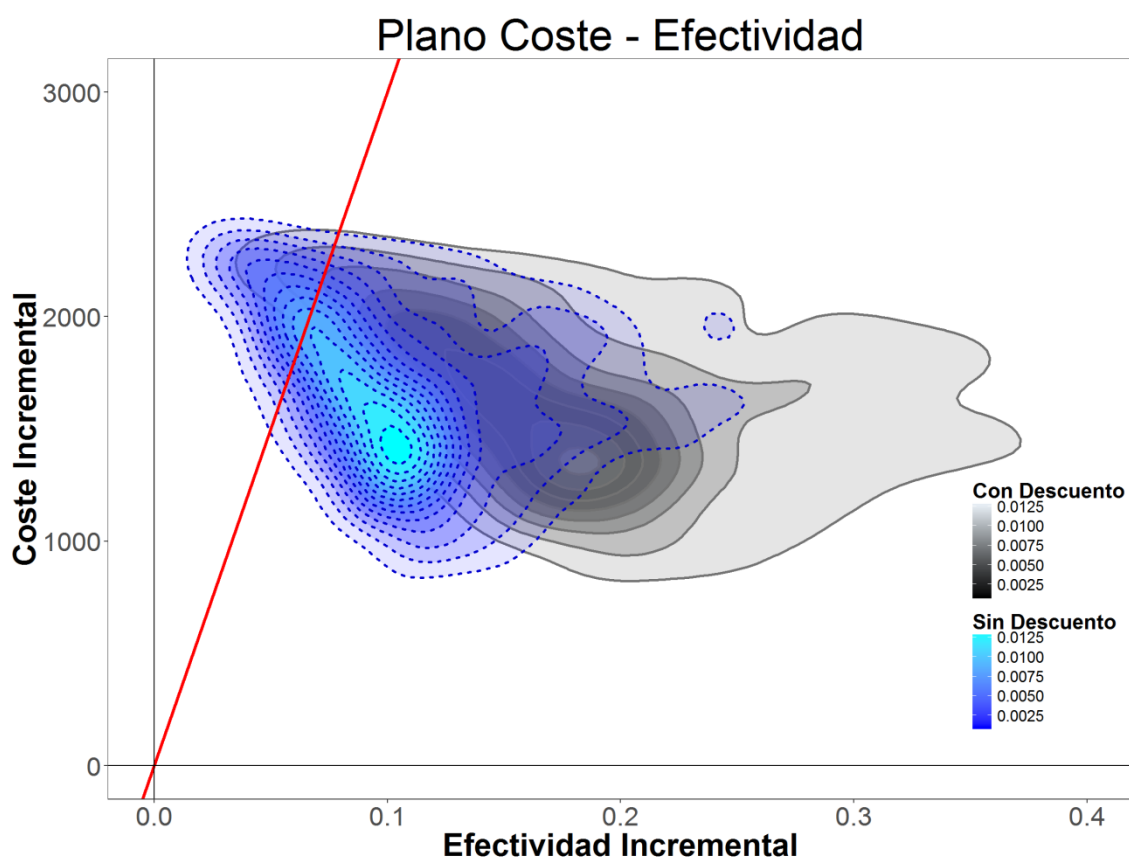


Figura 21. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>18)/C. Histológicos respecto a un enfoque sanitario (con y sin descuento).

La expresión de los resultados de los planos costes-efectividad incrementales que recogen la variabilidad de los diferentes variables de modo gráfico ha sido discutida al entender que la representación no recoge fielmente el riesgo asociado al beneficio esperado (Van Hout, Al, Gordon, & Rutten, 1994). Como consecuencia de la necesidad para estimar la incertidumbre relativa a la rentabilidad se desarrolló el análisis de las curvas de aceptabilidad coste-efectividad (ACACE).

El ACACE se construye trazando determinando la proporción de los pares coste y efectividad por debajo del umbral de disponibilidad de pago para una gama de valores umbral y por cada tecnología comparada (Fenwick, O'Brien, & Briggs, 2004). De este modo, la incertidumbre se

## Resultados.

establece a través de la estimación de la probabilidad de que una opción sea rentable a diferentes niveles de umbral coste-efectividad. Es decir, la curva de aceptabilidad se basa en el cálculo del porcentaje de simulaciones en las que la alternativa estudiada tiene una razón coste-efectividad incremental inferior al umbral considerado dentro del conjunto de valores umbrales analizados.

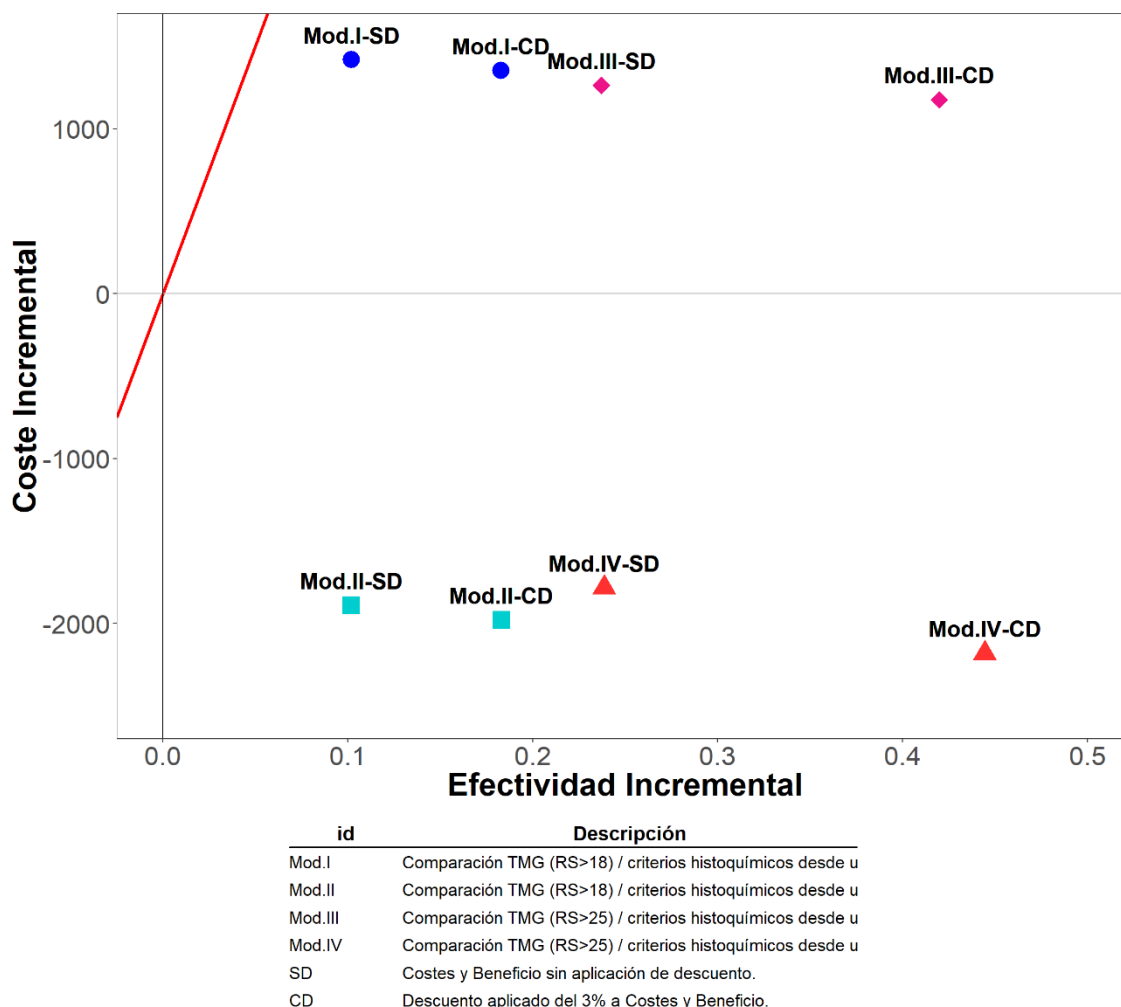


Figura 22. Dispersión de centroides de los planos coste-efectividad del conjunto de modelos.

El porcentaje de simulaciones coste-efectivas también equivale a la probabilidad de que el beneficio neto incremental sea superior a cero. La construcción de la curva se lleva a cabo mediante la proyección del cálculo de porcentajes (ordenadas) respecto a los valores umbrales considerados (abscisas) (Claxton et al. 2001).

Finalmente, el beneficio neto incremental (BNI) es una medida derivada de la decisión de coste-efectividad (Luce, Shih, y Claxton 2001; Stinnett y Mullahy 1998), identificando la estrategia preferida como la que tiene el mayor beneficio neto medio en el conjunto de simulaciones.

$$BNI = (U \times E_i) - C_i$$

$U$  : Umbral  
 $E_i$  : Efectividad incremental (AVAC).  
 $C_i$  : Coste incremental (unidades monetarias).

La Figura 23 muestra el ACACE de los modelos que comparan los dos criterios de clasificación del TMG (Mod.I: RS>18 y Mod.III: RS>25) respecto a los criterios histoquímicos. Los ACACE del resto de modelos se muestran el ANEXO VII. Los dos modelos mostrados la evolución del porcentaje de BNI desde un umbral de 0€/QALY. El resto de modelos presentaron dominancia del TMG considerado respecto a su comparador en un porcentaje superior al 50% de las simulaciones realizadas para un umbral de 0€/QALY.

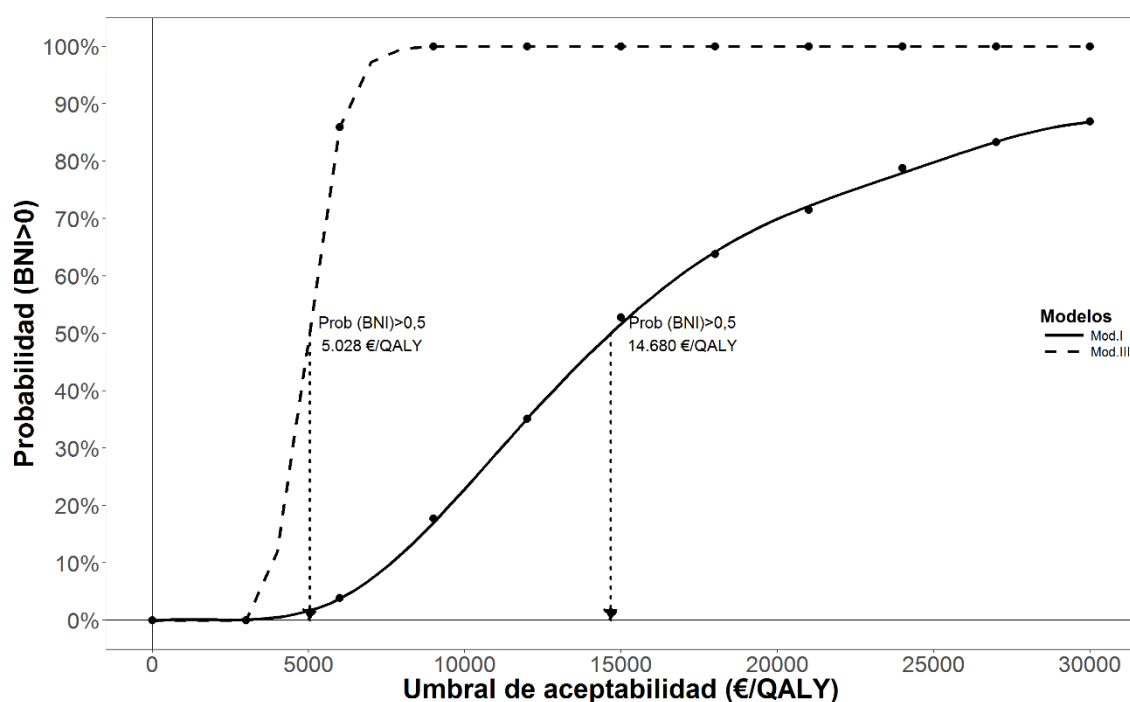


Figura 23. Curva de aceptabilidad para la comparación del TMG (RS>18 y RS>25) con los criterios histoquímicos con un enfoque sanitario.

La probabilidad de que el BNI fuese mayor a 0 respecto al umbral de aceptabilidad fue modelada mediante técnicas de suavizado por B-Splines. Los resultados del ACACE para el TMG (RS>18) / Histoquímica establecieron el 87% de las iteraciones era coste-efectiva en un umbral de 30.000€/QALY. El criterio aceptabilidad alcanza el 95% de las iteraciones se logra cuando el umbral asciende a 42.300€/QALY. Por su parte, cuando la comparación se realizó entre el TMG (RS>25) / Histoquímica la probabilidad de que el BNI>0 se modeló mediante un modelo lineal en el intervalo que englobaba el 50%. Los resultados de comparación entre tecnologías estableció que el 99,6% de las iteraciones cumplieron criterios de aceptabilidad para un umbral de 8.000€/QALY. Del mismo modo, el 95% de las iteraciones fueron aceptables cuando el umbral se estableció en 6.750€/QALY. Los niveles de aceptabilidad al 95% son equivalentes a establecer las probabilidades de lograr valores extremos en las simulaciones, es

## Resultados.

decir, el valor p unilateral. En el caso del TMG ( $RS>18$ ) la razón coste-efectividad incremental límite para la aceptación de una tecnología de 30.000€/QALY tendría un valor p superior a 0,05. Por el contrario en el TMG ( $RS>25$ ) el p valor para un umbral de 8.000€/QALY fue inferior al 95%. Los resultados aportados por los dos modelos establecieron que la capacidad de reclasificación de pacientes resulta un factor relevante para lograr que todas las simulaciones cumplan criterios de aceptabilidad respecto a umbrales más bajos.

Además de la representación de la probabilidad de que el  $BNI>0$  pudo establecerse la variación de beneficio neto logrado en los diferentes umbrales considerados, así como sus intervalos de confianza ( $\alpha=0,05$ ). La representación del beneficio ofreció una visión alternativa de la curva de aceptabilidad coste-efectividad. La evolución del cambio en el beneficio neto queda representada en la Figura 24. Las dos clasificaciones del TMG ( $RS>18$ , y  $RS>25$ ) fueron ajustados mediante un modelo de regresión lineal. Las simulaciones que compararon el TMG  $RS>18$  comenzaron a tener un beneficio neto a partir de los 13.900 €/QALY. Por su parte, la comparación del TMG  $RS>25$  respecto a los criterios histoquímicos comenzaron a tener beneficio neto positivo a partir de los 5.000 €/QALY.

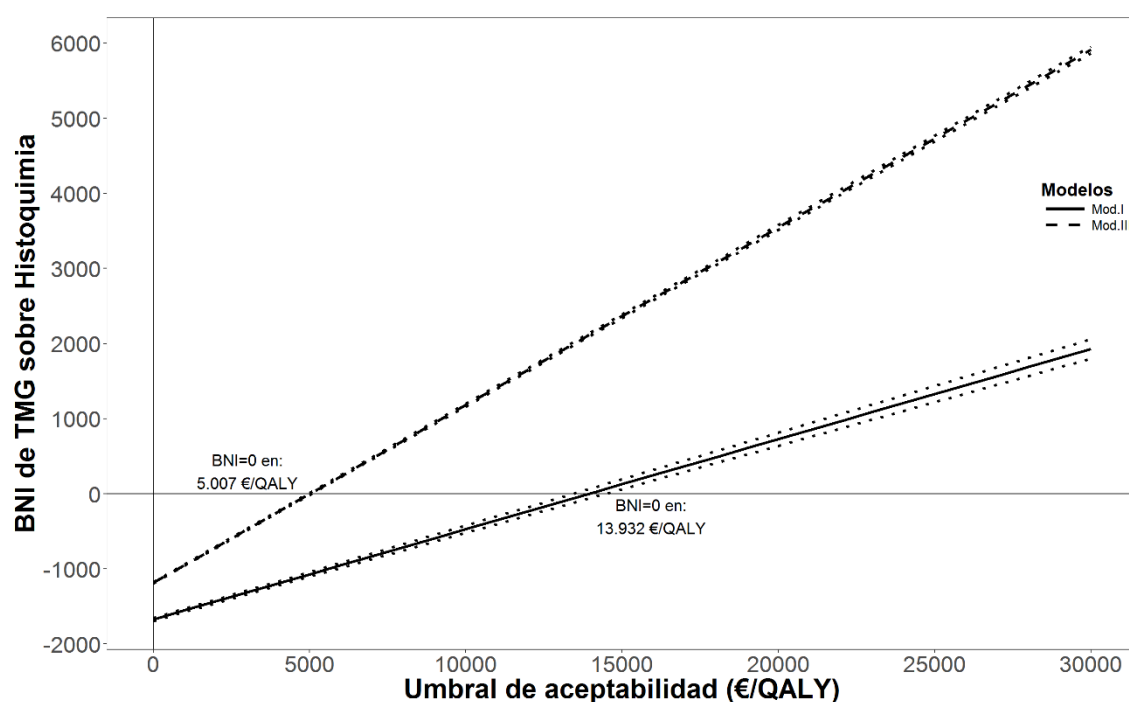


Figura 24. Evolución del beneficio neto en diferentes umbrales para los modelos TMG ( $RS>18$  y  $RS>25$ ) /Histoquimia e intervalos de confianza al 95%.

Los resultados mostrados por los modelos que incluían el punto de vista social establecieron que el porcentaje de simulaciones que cumplían criterios de aceptabilidad para umbrales de 0€/QALY eran altos. Así, en el caso de la evaluación del TMG ( $RS>18$ ) (Mod. II) presentó que el 65% de las simulaciones cumplían criterios de coste-efectividad para un umbral 0. En el caso del TMG ( $RS>25$ ) (Mod. IV) el 100% de las simulaciones cumplía los criterios para el umbral 0.



Por lo tanto, se concluye que la inclusión de costes sociales (pérdida de productividad) en la valoración de la tecnología ofrece un cambio muy significativo en los resultados del ICER.

La toma de decisiones no solo debe determinar el mayor beneficio logrado a diferentes umbrales de coste sobre los que tomar decisiones. También debe considerar la incertidumbre asociada a una decisión evaluando la opción óptima respecto a diferentes umbrales de rentabilidad (Briggs et al., 2006; Claxton, 1999). Una mayor probabilidad de que una tecnología sea rentable no debe necesariamente corresponder con el mayor beneficio neto esperado, por lo que el ACACE no permite una buena identificación de la opción óptima de tratamiento. En consecuencia, se ha propuesto el uso de las fronteras de aceptabilidad coste-efectivas que representan la incertidumbre asociada a una opción óptima (Fenwick, Claxton, & Sculpher, 2001). Las fronteras de aceptabilidad establecen la probabilidad de que la opción evaluada sea rentable para un conjunto de umbrales de rentabilidad ( $\lambda$ ). La identificación de la opción óptima en cada nivel de rentabilidad se realiza a través de los costes y beneficios medios de cada opción, estableciendo el mayor beneficio neto esperado a diferentes  $\lambda$ . A partir del mayor beneficio neto pueden establecerse los puntos en los que se produce un cambio de elección entre ambas tecnologías (Fenwick et al., 2001). A partir de los resultados se establece que el menor valor del intervalo de valores para el umbral de rentabilidad para el cual cada opción es óptima denota el ICER para esa opción particular y el valor superior indica el ICER para la opción más costosa siguiente. La identificación de las opciones óptimas de cada nivel  $\lambda$  permite la representación de cartesiana de la probabilidad de que la opción valorada (eje ordenadas) sea rentable para diferentes valores  $\lambda$  (eje abscisas). La diferencia entre uno menos la probabilidad dada frontera a cualquier valor del umbral de rentabilidad es equivalente a la probabilidad de que se tome una decisión "equivocada" (Mark Sculpher & Claxton, 2005). No obstante, como consecuencia de la representación sólo de las opciones óptimas, la determinación de las fronteras puede no corresponder siempre con las opciones con mayor probabilidad de rentabilidad.

El valor esperado de la información perfecta (VEIP o EVPI) se define como el precio que un decisor se estaría dispuesto a pagar para tener acceso a una información perfecta. Es decir, el análisis de los resultados logrados en condiciones de acceso a perfecto a la información persigue estimar el coste de la incertidumbre asociada a la carencia de información exacta. En algunas simulaciones la estrategia preferida en función del análisis del beneficio neto del conjunto de las simulaciones no es la óptima, por lo que se incurre en una pérdida de oportunidad. El análisis puede interpretarse como el valor esperado que se debe asumir disponiendo de la información perfecta (VEIP), porque la información perfecta elimina la posibilidad de tomar la decisión equivocadas (Claxton, Sculpher, & Drummond, 2002). La diferencia entre el valor esperado bajo condiciones de información perfecta y las condiciones actuales permiten establecer el VEIP para un umbral de rentabilidad ( $\lambda$ ). En primer lugar debe identificarse el mejor beneficio neto logrado del conjunto de simulaciones con la información disponible. La opción con máximo beneficio neto esperado para el umbral considerado bajo el punto de vista de las fronteras de aceptabilidad coste-efectivas. Seguidamente el análisis debe establecer la decisión alcanzada con información perfecta, permitiendo de este modo

## Resultados.

identificar la opción que maximiza el beneficio neto. El valor de la información perfecta se calcula a través de la diferencia entre el beneficio neto de la opción óptima y el beneficio neto máximo, y será igual a cero cuando la opción óptima tenga el mayor beneficio. El procedimiento se establece sobre el conjunto de simulaciones consideradas. Finalmente, el VEIP equivale al valor de la decisión cuando se hace con información perfecta promediada a través de todas las posibles realizaciones de la incertidumbre (Fenwick et al., 2006). Es decir, el VEIP parcial se calcula como la diferencia entre el VEIP total y la restante oportunidad perdida si tuviéramos una información perfecta sobre los parámetros de interés (Claxton et al., 2001). El análisis muestra la máxima cantidad de coste que un decisor estaría dispuesto a pagar para eliminar la incertidumbre, es decir, la pérdida de oportunidad en la que se incurre. Los valores VEIP también pueden ser determinados a nivel poblacional a partir de los VEIP individuales y multiplicándolos por la población afectada. El análisis realizado consideró la población tratada en la muestra que caracterizó el estudio (401 pacientes).

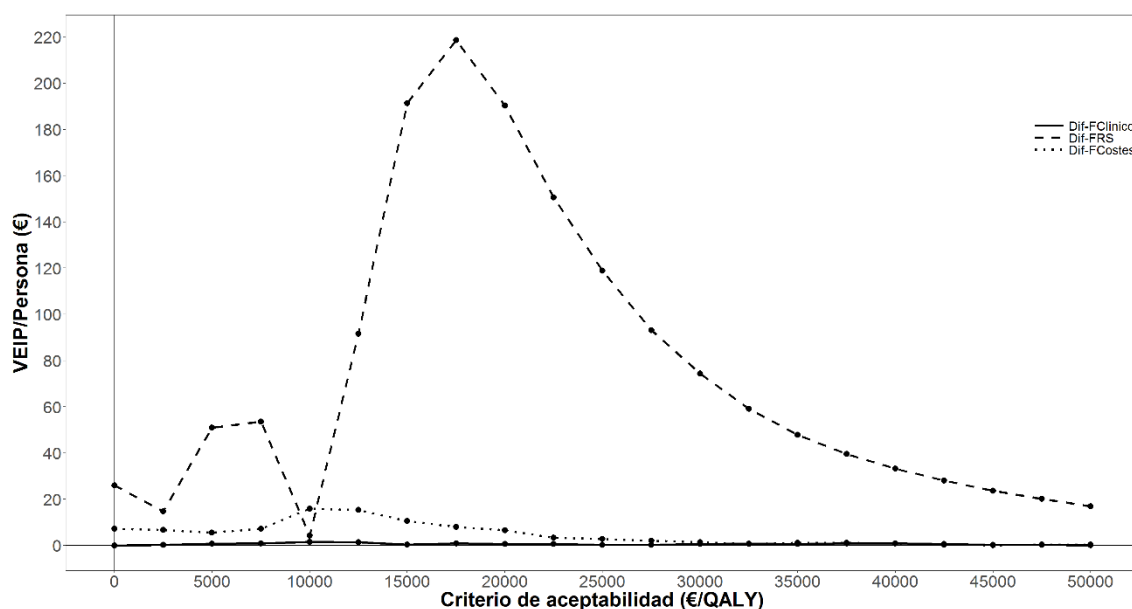


Figura 25. Valor esperado de la información perfecta por paciente y grupo de pacientes (Mod.I).

El análisis VEIP también se realizó asociándolo con la reducción de incertidumbre relacionada con una variable concreta. De este modo, se identificaron los parámetros cuyo ajuste conducirían a una menor variabilidad de los resultados económicos finales. Los grupos de análisis correspondieron con la distribución de los grupos de riesgo de recurrencia (RS), la variación en las características clínicas de los pacientes (distribución de menopausia y estadios en los que inician el tratamiento) y la variación en los generadores de coste (distribución de regímenes de quimioterapia, administración de fármacos concomitantes y la presencia de efectos adversos). La Figura 25 y Figura 26 muestran el VEIP global para un rango de umbrales.

El valor máximo alcanzado es de 219 €/persona en el umbral de los 17.500 €/QALY para la comparación entre TMG (RS>18) y los criterios histoquímicos. El grupo de variables que

## Resultados.

lograron mayor VEIP correspondió a los criterios de clasificación. En otras palabras, el ajuste en los criterios de clasificación del riesgo que conduzcan a un mejor ajuste del riesgo de recurrencia de los pacientes lograría mejores resultados de clasificación. Además, el VEIP presentó un segundo máximo local en el umbral de los 7.500 €/QALY para el mismo grupo de variables. Los resultados del VEIP caen rápidamente hasta llegar a los 17 € en los 50.000 €/QALY. En el modelo considerados los VEIP relacionados con las características clínicas de los pacientes o los generadores de coste son muy bajos, con máximos de 2 € y 16 € en los 10.000 €/QALY respectivamente.

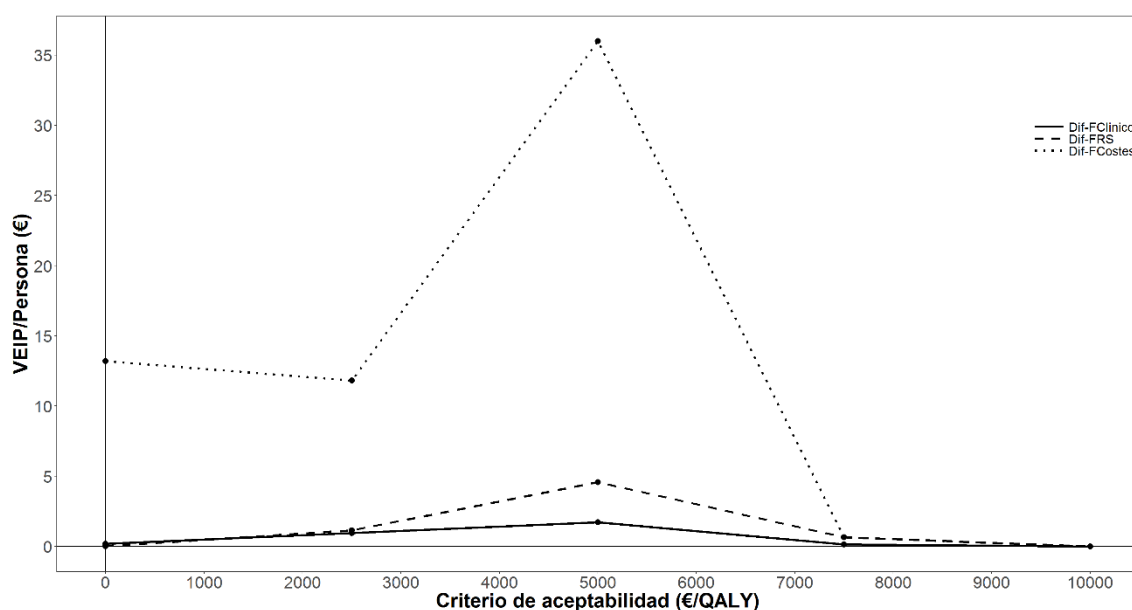


Figura 26. Valor esperado de la información perfecta por paciente y grupo de pacientes (Mod.III)

Por su parte, el máximo valor alcanzado para la comparación con el TMG ( $RS > 25$ ) correspondió a 36 €/persona en el umbral de 5.000 €/QALY. En el caso de este modelo el grupo de variables que favorecerían el resultado económico correspondió a los generadores de coste. En el modelo considerado los VEIP relacionados con los criterios de clasificación y las características clínicas de los pacientes correspondieron a 5 y 2 €/persona en el umbral de los 5.000 €/QALY. Los dos resultados son coherentes puesto que una vez que los criterios de clasificación del riesgo pasan a ser muy coste-efectivos ( $RS > 18$  pasa a  $RS > 25$ ) cobran relevancia otro grupo de variables.



## 6. CONCLUSIONES, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

---

*“A lo que la oruga llama fin, el resto del mundo le llama mariposa.”*

*Lao Tse*



El apartado correspondiente a las conclusiones del estudio queda dividido en tres bloques diferenciados. Las conclusiones propiamente dichas, tanto del área cualitativa como cuantitativas. El apartado de limitaciones del estudio que aborda los problemas que enmarcan los determina la extensión del estudio presentado. Finalmente, se ofrecen determinadas áreas de extensión de la investigación a sugeridas a la luz de los resultados logrados.

## **6.1. CONCLUSIONES.**

La presente tesis doctoral abordó el análisis de las TGs con el objetivo de comprender los problemas que debe afrontar el desarrollo de la tecnología para conseguir una mayor y mejor implantación en el Sistema Vasco de Salud. La percepción sobre una infrautilización de la tecnología a la luz de las potenciales descritas desde la secuenciación del genoma humano requería el análisis de la situación del mercado. El conocimiento y control de los factores que condicionan las posibilidades de desarrollo de las TGs en el mercado sanitario, así como favorecen el desarrollo tecnológico de la industria.

El estudio dirigido a abordar los factores que condicionan el desarrollo del mercado se fundamentó en la fenomenología (Groenewald, 2004; Husserl, 1913). El enfoque metodológico permitió el análisis de la situación existente respecto a las TGs atendiendo a la experiencia de los actores responsables de su desarrollo, su implementación y uso.

Las TGs comienzan a tener presencia en los sistemas de salud con una implantación reducida pero que mantiene un ritmo de incorporación creciente. La presencia en la práctica clínica se encuentra condicionada por las características propias de las diferentes especialidades clínicas. La dependencia molecular de las áreas médicas ha condicionado un mayor desarrollo de la investigación y el conocimiento por parte de los profesionales. Estas condiciones favorecen la incorporación de las TGs y manifiestan un mayor uso de las mismas. Sin embargo, se manifiestan resistencias al uso de estas tecnologías derivadas de los perfiles profesionales de cada uno de los médicos que condicionan su desarrollo. Algunas de las resistencias provienen de la consideración de las TGs como tecnologías con baja relevancia en la práctica clínica. La utilidad de la tecnología es considerada en muchos casos relativa a la gestión de la salud pública. Finalmente, se establece que el coste económico que implica la implantación de nuevos servicios analíticos en genética o los servicios externos ofrecidos por la industria biotecnológica es elevado en la actualidad. El incremento de costes constituye un problema en la actual situación económica donde las partidas de coste sanitario se han visto reducidas.

La descripción de la situación planteada por los participantes ofreció diferentes factores que condicionan la implantación tecnológica. El conjunto de factores que tienen un efecto relevante sobre el desarrollo tecnológico y su implantación en el mercado se aunaron en tres áreas relevantes.

Las TGs constituyen tecnologías que implican un cambio en el paradigma médico actual. El cambio requiere transformar la praxis médica reactiva frente a una enfermedad, basada en la existencia de relaciones causales entre enfermedad y la información técnica aportada. El nuevo paradigma aborda un campo relacionado con la prevención y la probabilidad de que se produzca una enfermedad. La información aportada por las TGs en muchos casos no establece relaciones causales directas. Por tanto, el uso y comprensión de la información genética dirigida a un nuevo enfoque sanitario requiere la modificación de las bases formativas de los sanitarios. En la actualidad el campo genético es un área de conocimiento que no es abordada. La falta de conocimientos específicos en el área dificulta el desarrollo de las TGs en el mercado.

Un cambio en la formación clínica básica no implica la necesidad de un cambio en las funciones sanitarias de los médicos. Por el contrario, se plantea la necesidad de una mayor colaboración entre el cuerpo clínico y los agentes biotecnológicos. La modificación en la formación tanto de sanitarios como biotecnólogos contribuiría a establecer redes de colaboración más fluidas respecto al conocimiento abordado. El cambio en la formación debe establecerse de modo generalizado y desde las bases educativas tanto de clínicos como técnicos. La ampliación de la formación en diferentes etapas de la trayectoria profesional y mediante diversos agentes podría paliar la falta de conocimiento. Sin embargo, la mejora de las condiciones de mercado de las TGs requiere un interés activo de los clínicos, la evolución de todo el cuerpo sanitario, no solo el avance de determinadas áreas sanitarias. Además, el incremento del interés por parte de los clínicos hacia una colaboración activa aumentará cuando la información aportada por el cuerpo técnico se realice en términos clínicos.

El desarrollo del mercado sanitario para favorecer una mayor evolución de las TGs también está condicionado por la regulación legislativa actual. El desarrollo del conocimiento y las técnicas genéticas es mucho más rápido que la modificación de las leyes para dar cabida a las nuevas situaciones tecnológicas y sanitarias. El desarrollo de las tecnologías sanitarias requiere que la regulación del área de conocimiento se realice de modo ágil y acorde a cada tecnología. Además, las modificaciones normativas y el control de las TGs deben estar supeditados a un mayor control técnico.

Así, las exigencias normativas establecidas para la validación sanitaria de las TGs deben responder las características propias de la tecnología. El objetivo normativo establece la relevancia de la validación sanitaria en procedimientos extensos que permitan inferir la utilidad clínica y minimizar o controlar el potencial daño causado. En este contexto, la regulación está principalmente dirigida a la validación de fármacos que pueden ser administrados para abordar una enfermedad sin requerir la consideración de las características específicas del individuo. Por el contrario, estos amplios procedimientos aplicados a las especificidades poblacionales establecidas por las tecnologías genéticas constituyen obstáculos para su desarrollo sin conducir a un mayor control sanitario. El uso de TGs, incluso para el desarrollo de nuevos fármacos, permite la identificación de dianas terapéuticas específicas de los individuos, permitiendo la validación sanitaria en procesos muchos más



reducidos. La modificación de los criterios de validación contribuiría al desarrollo de la industria biotecnológica gracias a una disminución de los altos costes de validación. Teniendo como consecuencia la disminución de la carga económica trasladada a los precios de comercialización.

Las decisiones sobre la inclusión de las nuevas tecnologías son asumidas por la administración sanitaria. No obstante, la iniciativa para emprender nuevas incorporaciones proviene de agentes prescriptores ajenos, principalmente el cuerpo sanitario. Entre ellos, los clínicos constituyen un inductor muy relevante en la solicitud de nuevas tecnologías. Así mismo, el mayor empoderamiento del paciente como agente autónomo conduce a que la presión sobre la administración también pueda ser efectiva. En especial en los sistemas sanitarios privados donde la figura del paciente como cliente es más relevante.

El criterio con mayor peso utilizado para la valoración de las incorporaciones a la cartera de servicios clínicos de nuevas tecnologías por parte de la administración es el coste de la sustitución tecnológica. La reducción de los presupuestos sanitarios ha consolidado la fuerza de los criterios puramente de coste frente a otro tipo de condicionantes. Las valoraciones sobre la utilidad sanitaria de las tecnologías se consideran una condición implícita a los procesos de incorporación. Sin embargo, la evaluación comparada entre el coste de las nuevas incorporaciones y los beneficios en salud debiera ser un criterio de valoración relevante y no solo el coste puro. La modificación legislativa sobre los criterios de valoración coste-efectiva de los fármacos está contribuyendo a la modificación de los criterios de decisión también en otras tecnologías sanitarias. Así, a pesar de las dificultades coyunturales la valoración coste-efectiva comienza a ser una herramienta que favorece la inclusión de tecnologías no farmacéuticas.

La situación económica requiere del riguroso control del coste conduciendo a que los criterios de decisión actúen como obstáculos para la incorporación de las tecnologías genómicas en la práctica clínica. Sin embargo, existe una fuerte implicación en la consolidación de las líneas de investigación relacionadas con el campo genético. Por lo tanto, la transferencia de conocimiento a la práctica clínica que permita cambios sanitarios conducentes a la reducción de los costes favorece la inclusión en las carteras de salud.

Sin embargo, la valoración económica (coste-efectividad) puede llegar a plantear controversia, tanto respecto a los criterios valorados durante la modelización como el momento de desarrollo. Por tanto, los análisis deben ofrecerse detalladamente documentados y tienen que realizarse a lo largo de diferentes etapas durante desarrollo de la tecnología, para poder contribuir como herramienta de decisión.

En el contexto de desarrollo y frente a los condicionantes de mercado que presentan estas las TGs la acción de la industria biotecnológica se divide en varias áreas. En primer lugar, la empresa constituye el motor de desarrollo de las tecnologías. Aunque la investigación que da lugar a los productos comercializados proviene de diferentes áreas, la comercialización de los productos y servicios requiere de la estructura industria biotecnológica. En consecuencia, la industria dispone de una amplia capacidad para influir sobre el mercado sanitario y establecer condiciones más favorables. Sin embargo, las acciones comerciales deben estar dirigidas hacia

los objetivos más relevantes para la incorporación tecnológica. Por tanto, la industria debe asumir el desarrollo de las evaluaciones económicas como una herramienta eficaz para facilitar la comercialización.

Del mismo modo, existen otras áreas relevantes como los cambios formativos en el cuerpo sanitario en general que están fuera del ámbito de influencia de la industria. Sin embargo, la formación dirigida que se está llevando a cabo en determinadas áreas constituye una herramienta eficiente para los sectores específicos en los que se aplica. Al margen de que los objetivos de las formaciones aportadas por la industria sean la comercialización de productos individuales, sus acciones contribuyen a incrementar el conocimiento y activar el interés hacia otro tipo de marcadores. No obstante, la información aportada debe establecerse en términos clínicos, con la finalidad de ahondar en la creación de un lenguaje de mutuo entendimiento, los médicos y los biotecnólogos (industria). Además, la creación de un lenguaje común entre la industria y los sistemas sanitarios permite la implantación de la tecnología a través de la colaboración y el mutuo desarrollo.

Finalmente, entre las áreas que condicionan el desarrollo de las TGs en mercado sanitario se establece la necesidad de una mayor confianza por parte del cuerpo sanitario. Por lo tanto, el conjunto de servicios ofrecidos deben perseguir objetivos clínicos. Para ello, la transmisión de la información, una vez más, debe cuidar la comunicación. Por el contrario, en el caso en el que la información llega directamente al paciente, la comunicación debe estar clínicamente supervisada, estableciendo como prioridad la transmisión de información útil para la salud de los pacientes (clientes). La delimitación de la información bajo criterios clínicos aumenta la confianza del sector sanitario hacia los servicios ofrecidos.

Por su parte, la documentación del procedimiento de decisión bajo criterios económicos por parte de la administración se estableció evaluando el test multigénico Oncotype Dx<sup>®</sup> ex post. El test incluido en la cartera de servicios está dirigido a la asistencia para la determinación del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.

El nuevo criterio dio lugar a una relevante reducción del número de pacientes sometidos a quimioterapia. El criterio histoquímico que determinaba la administración de quimioterapia con anterioridad está condicionado por las diferentes escuelas de pensamiento en el campo de la patología clínica. Así, se aprecian diferencias en el grado de reclasificación del tratamiento de los pacientes en función de los diferentes equipos de evaluación. El cambio tecnológico ofrece un criterio uniforme sobre el tipo de tratamiento. El cambio en la decisión se produce principalmente en los pacientes con riesgo bajo o intermedio de sufrir recurrencia a largo plazo. Los algoritmos de clasificación utilizados por los criterios histoquímicos consideran a mayor número de pacientes con un riesgo alto de recurrencia.

La reclasificación de los pacientes está condicionada por las variables consideradas. Así, el peso de la determinación del tratamiento quimioterápico mediante criterios histoquímicos corresponde al tamaño del tumor y el factor de crecimiento Ki-37. El uso de estas dos variables constituye buenos criterios para determinar el tratamiento con quimioterapia. Por el

contrario, Oncotype Dx® ofrece más peso a la presencia de marcadores de progesterona y Ki-67. Otras variables como la edad o el grado histológico ofrecen muy ligeros beneficios en la capacidad de clasificación. El conjunto de pacientes presenta un sesgo inicial al establecer criterios de acceso al análisis con el test multigénico. La clasificación previa se establece respondiendo a las condiciones que presentan variables como el tamaño del tumor o el grado histológico. Debido a las variables con peso relevante en la determinación del tratamiento con el test multigénico se establece que los criterios de selección iniciales deben modificarse. Así, pacientes que no cumplen los criterios de preclasificación podrían no estar beneficiándose de una mejora real aportada por el cambio tecnológico.

El impacto sobre el presupuesto de la inclusión del test multigénico puede establecerse desde dos enfoques diferentes. La reducción del número de pacientes tratados con quimioterapia dio lugar a una reducción de los costes, desde el punto de vista sanitario. Sin embargo, la reducción en la carga económica derivada del tratamiento en una parte de los individuos tratados no compensa el incremento de coste causado por el nuevo análisis al total de pacientes. Por lo tanto, el cambio tecnológico conduce a un incremento de los costes medios de tratamiento por persona. Esta situación varía cuando se aborda una perspectiva más social. La consideración de la pérdida de productividad de los pacientes tratados con quimioterapia establece que el resultado del impacto sobre el presupuesto se invierte.

Finalmente, el análisis económico determina que la inclusión de la nueva tecnología es coste efectiva desde un enfoque sanitario. La quimioterapia tiene importantes efectos sobre la salud de los pacientes, por lo que una reducción en el número de pacientes tratados con quimioterapia da lugar a un relevante incremento en la calidad de vida de la población afectada. El análisis determina un coste por año ganado con calidad inferior al umbral de aceptabilidad utilizado por el sistema sanitario analizado (30.000 €/QALY), abalando la inclusión de la tecnología. Además, la modificación de los criterios actuales de clasificación del test multigénico (quimio a partir de RS>18 a RS>25) da lugar a una reducción del coste por año ganado por calidad. La perspectiva social abordada desde la inclusión de los costes derivados de la pérdida de productividad conducen a que Oncotype Dx® sea dominante frente a los criterios histoquímicos. Una inversión en el resultado equivalente a la presión causada sobre el presupuesto.

El análisis probabilístico establece que la modificación de los criterios clínicos de los pacientes muestra un relevante efecto sobre los resultados. Por su parte, la modificación en el grado de reclasificación de los pacientes y la variación de los costes tienen un efecto inferior sobre los resultados.

## **6.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El estudio realizado ofreció elementos que impulsaron a continuar la investigación en diferentes aspectos relacionados con los condicionantes de acceso al mercado y los criterios

de decisión para la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias. Sin embargo, la investigación estuvo condicionada por diferentes limitaciones. El uso de dos enfoques metodológicos distintos dio lugar a limitaciones distintas dependiendo del enfoque metodológico utilizado.

La aproximación interpretativa pudo haber expuesto la investigación a objeciones relacionadas con la subjetividad de la metodología que podrían discutir los resultados alcanzados (Maxwell, 2012; Miles & Huberman, 1994; Saunders, Thornhill, & Lewis, 2006).

- Generalización de los resultados: La aproximación cualitativa no consideró el análisis estadístico de la información lograda, por lo tanto, los resultados alcanzados no pueden ser generalizados ni extrapolar conclusiones sobre la dinámica general de las dificultades de acceso al mercado. La investigación queda constreñida a la perspectiva de cinco *stakeholders* representados por un total de 19 participantes. A pesar de que los representantes son referencias importantes cuya opinión sobre la materia tratada es muy elevado, sus expresiones corresponden con una visión particular del suceso. No obstante, el propósito del abordaje interpretativo fue el de establecer una visión de la realidad del proceso y describir los criterios más relevantes que podrían influir en el acceso al mercado y la toma de decisiones en el contexto del País Vasco.
- El investigador como instrumento de investigación: El investigador asumió el rol de instrumento principal durante la recogida y análisis de los datos. En consecuencia, las asunciones previas, valores y objetivos perseguidos por el investigador podían influir en el proceso de investigación. Del mismo modo se asumió que las conclusiones ofrecidas pueden presentar un carácter sesgado. La investigación no pretendió eliminar dichos sesgos, sino aceptar su posibilidad de modo consciente y evitar las posibles distorsiones a lo largo del proceso de estudio. Sin embargo, el investigador es considerado la mejor herramienta para la comprensión y el análisis descriptivo de los procesos dinámicos de la gestión, a pesar de las limitaciones que presenta (Miles & Huberman, 1994). El uso de la fenomenología pura establece la necesidad de la figura del investigador para poder teorizar sobre el fenómeno estudiado, así como describir efectivamente los datos empíricos disponibles (Groenewald, 2004).
- Relevancia de la toma de decisiones centralizadas. La investigación tuvo en consideración la percepción de 5 *stakeholders* sitios en el País Vasco. Pero el mercado sanitario presenta aspectos de su gestión que pertenecen a la jurisdicción central del estado o incluso a instancias europeas. Los criterios utilizados en los procesos de aprobación son conocidos por los diferentes estamentos gestores, a pesar de la percepción local de los participantes. Por

consiguiente, los distintos aspectos del fenómeno estudiado pudieron establecerse al margen de la participación de figuras concretas con funciones específicas en áreas específicas que afectan a la inclusión de tecnologías en el mercado.

La aproximación explicativa, por su parte, pudo manifestar limitaciones propias de las metodologías cuantitativas que a su vez también condicionarían los resultados logrados.

- Características y tamaño de la muestra: La población analizada se extrapoló a partir de los datos de 4 hospitales del total de centros con servicios de oncología mamaria de la red de Osakidetza. A pesar de que no constataron diferencias en las tasas de incidencia del CM en estadio entre los diferentes hospitales podría existir sesgos respecto a los centros no incluidos. Sin embargo, los cuatro hospitales analizados cubrieron los tres territorios del País Vasco, reduciendo el impacto de las diferencias poblacionales de los centros no incluidos. Además, el acceso a los datos del total de pacientes tratados en los 4 hospitales desde la inclusión de Oncotype Dx® permitió la exhaustiva caracterización de la población simulada.
- Asunción de riesgos: Los riesgos absolutos de recurrencia de CM en estadio temprano con relación al tratamiento adyuvante administrado no han sido estimados a lo largo de la literatura. Los riesgos de recurrencia se estimaron a partir de la recurrencia detectada pasados 10 años del tratamiento adyuvante (Paik et al., 2006). El modelo pudo ser validado a través de la reproducción de los datos de recurrencia durante dicho período (Eddy et al., 2012). El modelo asumió el seguimiento de los pacientes a lo largo de la vida por lo que podría estar condicionado por la posible diferencia de los pacientes antes y después de los 10 años tras el tratamiento. Sin embargo, el objetivo de estudio no consistió en analizar la supervivencia de los pacientes sino la diferencia en los costes. Además, la carga económica más significativa se produce a lo largo de los 5 primeros años desde el diagnóstico del CM. Por lo tanto, el efecto sobre la carga económica comparada no sería significativa.

### **6.3. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.**

Los resultados y conclusiones de la investigación dieron lugar a establecer áreas en las que la investigación debía continuar.

- La educación como condicionante de la incorporación de nuevas tecnologías: Los resultados establecieron que la formación básica de los clínicos en el área genética condiciona su solicitud e incorporación en la práctica clínica. La falta

de formación de los clínicos ha sido abordado a lo largo de la literatura en el caso concreto de las TGs. El enfoque adoptado para establecer la modificación del impacto de la falta de formación fue el desarrollo pedagógico en adultos, de modo general. Las tecnologías genéticas son un área de conocimiento relativamente nueva para la sanidad. Sin embargo, convendría abordar las dificultades de acceso al mercado de tecnologías relacionadas con áreas menos innovadoras pero cuya uso e interpretación requiere de conocimiento diferentes a los ofrecidos en la formación básica de los médicos. Finalmente, convendría abordar el análisis del impacto de los cambios formativos sobre las opciones de uso de las TGs. Así como, la repercusión de la normalización de uso de estas nuevas tecnologías sobre la salud de los pacientes mediante un uso técnicamente cualificado.

- Colaboración entre diferentes agentes sanitarios: Los resultados provocados por la modificación de los patrones formativos se manifiestan a lo largo de diferentes generaciones de profesionales. Pero el desarrollo de la tecnología genómica avanza a gran velocidad. En la actualidad las posibilidades analíticas del genoma en su totalidad y el desarrollo de otras áreas en el campo de las “ómicas”, como la proteómica o la metabolómica, han abierto rápidamente nuevos abordajes sanitarios. En consecuencia, la formación de los clínicos en todos los campos no es posible. Por lo tanto, La colaboración entre diferentes profesionales permite mayor calidad de la práctica asistencial. Pero la investigación desarrollada estableció la necesidad de ahondar en áreas de conocimiento comunes que permitan afrontar dicha colaboración. Por lo tanto, la investigación en la estructuración de los procesos de colaboración y sus requisitos constituyen un área relevante.
- Efecto de la ley para la incorporación de nuevas tecnologías: El área legislativa relacionada con los avances producidos en genética comienza a tener repercusión a lo largo de la literatura. El trabajo desarrollado determinó las dificultades que causan la limitación normativa de la investigación y los requisitos regulados para la validación de nuevas tecnologías sanitarias. Sin embargo, no se han establecido los efectos que la modificación de la ley podría conllevar para el mercado sanitario. Al mismo tiempo, la relación establecida entre la caracterización genómica de los individuos y su reacción farmacológica requieren una reconsideración de los protocolos de validación. La conjunción de los aspectos técnicos, en continuo y rápido desarrollo, requieren de modificaciones legislativas que permitan avances en salud.

Además, la investigación ha planteado relevantes dificultades sobre las nuevas tecnologías relacionadas con el acceso directo del consumidor a las nuevas tecnologías

con base genética, al margen de los sistemas sanitarios. Los efectos derivados deben ser abordados desde un punto de vista normativo, requiriendo para ello un conocimiento amplio sobre las consecuencias de la actual situación.

- Criterios de decisión: La investigación planteó los criterios más relevantes en la toma de decisiones sobre la incorporación de nuevas tecnologías a la cartera de servicios. Las decisiones son tomadas por los cuerpos gestores que en muchas ocasiones son controlados por profesionales con criterios más sesgados por cuestiones económicas que por aspectos técnicos. En consecuencia, el precio constituye y condiciona el mercado y la aceptación de los productos en las carteras asistenciales y por tanto el desarrollo de la bioindustria. La modelización del precio para poder competir en el mercado con criterios objetivos constituye un área de interés derivada de estos resultados.
- Evaluación económica de diferentes test genómicos: Las evaluaciones económicas están ganando relevancia en los procesos de decisión, a pesar de la repercusión del precio propiamente dicho en los procesos de evaluación. Sin embargo, las evaluaciones económicas presentan un desarrollo escaso respecto a las tecnologías sanitarias no farmacológicas. Además, el desarrollo de las evaluaciones económicas se lleva a cabo por los organismos sanitarios, tras su incorporación en la práctica clínica, en la mayoría de los casos. Por lo tanto, considerando la creciente importancia de estas evaluaciones para la industria se considera relevante en el análisis de nuevos productos y el efecto producido sobre su desarrollo comercial. Al mismo tiempo, se considera relevante las de implantación de estos criterios tanto para la aceptación comercial como su desarrollo en diferentes etapas de desarrollo industrial de un nuevo producto.





## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

*“Leer es pensar con el cerebro ajeno en lugar de hacerlo con el propio.”*

*Arthur Schopenhauer*



- Abati, A. D., Kimmel, M., & Rosen, P. P. (1990). Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *American Journal of Clinical Pathology*, 94(4), 371-377.
- Abrams, J. B. (2001). Resource-based theories of competitive advantage: A ten-year retrospective on the resource-based view. *Journal of Management*, 27(6), 643-650.
- Abrams, J. S. (2001). Adjuvant therapy for breast cancer--results from the USA consensus conference. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 8(4), 298-304.
- Adler, M. D. (2006). QALY's and Policy Evaluation: A New Perspective. *Yale J. Health Pol'y L. & Ethics*, 6, 1-92.
- Aebi, S. (2010). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21, v9-v14.
- Agirre Aramburu, I., & Reinares Lara, P. J. (2009). La orientación al mercado en la organización cooperativa. Aplicación empírica en los negocios del área industrial de Mondragón. Universidad de Mondragón, Oñati.
- Aguiar González, F. (2004). Teoría de la decisión e incertidumbre: modelos normativos y descriptivos. *Empiria: Revista de metodología de ciencias sociales*, 8, 139-160.
- Akehurst, R., Anderson, P., Brazier, J., Brennan, A., Briggs, A., Buxton, M., ... Dixon, S. (2000). Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies. *Pharmacoeconomics*, 5, 443-444.
- Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., Hortobagyi, G. N., Livingston, R. B., Yeh, I., ... others. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The lancet oncology*, 11(1), 55-65.
- Albanell, J., González, A., Ruiz-Borrego, M., Alba, E., García-Saenz, J. A., Corominas, J. M., ... Lluch, A. (2012). Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23(3), 625-631.
- Allen, D. G. (1995). Hermeneutics: Philosophical traditions and nursing practice research. *Nursing Science Quarterly*, 8(4), 174-182.
- Allyse, M., Minear, M. A., Berson, E., Sridhar, S., Rote, M., Hung, A., & Chandrasekharan, S. (2015). Non-invasive prenatal testing: a review of

- international implementation and challenges. *International Journal of Women's Health*, 7, 113.
- Alvis, N., & Valenzuela, M. T. (2010). Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Revista médica de Chile*, 138, 83–87.
- Ameer, B., & Krivoy, N. (2009). Direct-to-consumer/patient advertising of genetic testing: a position statement of the American College of Clinical Pharmacology. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49(8), 886-888.
- Amir, E., Seruga, B., Niraula, S., Carlsson, L., & Ocaña, A. (2011). Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 103(17), 1299-1309.
- Anguita, J. C., Labrador, J. R. R., & Candel, J. P. (2001). Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. *Med Clin (Barc)*, 116(20), 798–6.
- Anhang Price, R. (2010). Association Between Physician Specialty and Uptake of New Medical Technologies: HPV Tests in Florida Medicaid. *Journal of General Internal Medicine*, 25(11), 1178-1185.
- Annells, M. (1996). Hermeneutic phenomenology: Philosophical perspectives and current use in nursing research. *Journal of advanced nursing*, 23(4), 705–713.
- Antonanzas, F., Juárez-Castello, C., & Rodríguez-Ibeas, R. (2011). Should health authorities offer risk-sharing contracts to pharmaceutical firms? A theoretical approach. *Health Economics, Policy and Law*, 6(03), 391–403.
- Antoñanzas, F., Rodríguez-Ibeas, R., Hutter, M. F., Lorente, R., Juárez, C., & Pinillos, M. (2012). Genetic testing in the European Union: does economic evaluation matter? *The European Journal of Health Economics*, 12, 651-661.
- Appiah-Adu, K., & Ranchhod, A. (1998). Market orientation and performance in the biotechnology industry: An exploratory empirical analysis. *Technology Analysis and Strategic Management*, 10(2), 197-210.
- Arksey, H., & Knight, P. T. (1999). *Interviewing for Social Scientists: An Introductory Resource with Examples*. London: SAGE.
- Armstrong, M., & Taylor, S. (2014). *Armstrong's handbook of human resource management practice*. Kogan Page Publishers.
- Arrospide, A., Rue, M., van Ravesteyn, N. T., Comas, M., Larrañaga, N., Sarriugarte, G., & Mar, J. (2015). Evaluation of health benefits and harms of the breast cancer

- screening programme in the Basque Country using discrete event simulation. *BMC Cancer*, 15, 671.
- Asaria, P., Chisholm, D., Mathers, C., Ezzati, M., & Beaglehole, R. (2007). Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *The Lancet*, 370(9604), 2044–2053.
- ASEBIO. (2015). Informe ASEBIO - Situación y tendencias del sector de la biotecnología en España (Informe ASEBIO) (p. 180). Madrid. Recuperado a partir de
- Ashworth, P. D., & Chung, M. C. (Eds.). (2006). *Phenomenology and Psychological Science*. New York, NY: Springer New York.
- Asomaning, R., & Abdulai, A. (2015). An Empirical Evidence of the Market Orientation–Market Performance Relationship in Ghanaian Small Businesses. *Educational research international*, 4(2), 69-86.
- Attolini, C. S.-O., & Michor, F. (2009). Evolutionary theory of cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1168, 23-51.
- Avgar, A. C., Litwin, A. S., & Pronovost, P. J. (2012). Drivers and barriers in health IT adoption: a proposed framework. *Applied clinical informatics*, 3(4), 488–500.
- Azcárate, C., Eraso, M. L., & Gáfaró, A. (2006). La investigación operativa en las Ciencias de la Salud: ¿reconocemos estas técnicas en la literatura actual? *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 29(3), 387-397.
- Babigumira, J. B., Levin, A., Burgess, C., Garrison Jr, L. P., Bauch, C. T., Braka, F., ... Dabbagh, A. (2011). Assessing the cost-effectiveness of measles elimination in Uganda: local impact of a global eradication program. *Journal of Infectious Diseases*, 204(suppl 1), S116–S123.
- Bailey, C. R. (2006). *A Guide to Qualitative Field Research* (2nd edition). London: SAGE Publications, Inc.
- Baltussen, R., Leidl, R., & Ament, A. (1999). Real world designs in economic evaluation: bridging the gap between clinical research and policy-making. *Pharmacoeconomics*, 16(5), 449–458.
- Baltussen, Rob, & Niessen, L. (2006). Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*, 4, 14.
- Bargalló-Rocha, J. E., Lara-Medina, F., Pérez-Sánchez, V., Vázquez-Romo, R., Villarreal-Garza, C., Martínez-Said, H., ... Valentine, W. J. (2015). Cost-effectiveness of the 21-gene breast cancer assay in Mexico. *Advances in Therapy*, 32(3), 239-253.

- Barney, J. (1995). Looking inside for Competitive Advantage. *The Academy of Management Executive* (1993-2005), 9(4), 49-61.
- Barney, J. B. (1991). Firm Resources and Sustained Competitive Advantage. *Journal of Management*, 17(1), 99-120.
- Barney, J. B. (2010). *Gaining and Sustaining Competitive Advantage* (4o Edition). Upper Saddle River, NJ: Pearson.
- Barney, J. B., & Hesterly, W. S. (2011). *Strategic Management and Competitive Advantage* (4 edition). Boston: Prentice Hall.
- Barth-Jones, D. C., Adams, A. L., & Koopman, J. S. (2000). Monte Carlo simulation experiments for analysis of HIV vaccine effects and vaccine trial design. En *Simulation Conference, 2000. Proceedings. Winter* (Vol. 2, pp. 1985–1994).
- Barton, P., Bryan, S., & Robinson, S. (2004). Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research & Policy*, 9(2), 110-118.
- Beck, J. R., & Pauker, S. G. (1983). The Markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making*, 3(4), 419–458.
- Bentz, V. M., & Shapiro, J. J. (1998). *Mindful Inquiry in Social Research* (1 edition). Thousand Oaks, Calif: SAGE Publications, Inc.
- Berkman, B. E., Hull, S. C., & Eckstein, L. (2014). The unintended implications of blurring the line between research and clinical care in a genomic age. *Personalized Medicine*, 11(3), 285-295.
- Bernanke, B. S. (2007). *Principios de economía* (3a ed). Madrid [etc.]: McGraw-Hill.
- Berry, D. A., Cronin, K. A., Plevritis, S. K., Fryback, D. G., Clarke, L., Zelen, M., ... Feuer, E. J. (2005). Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353(17), 1784-92.
- Bertucci, F., Finetti, P., Cervera, N., Esterni, B., Hermitte, F., Viens, P., & Birnbaum, D. (2008). How basal are triple-negative breast cancers? *International Journal of Cancer*, 123(1), 236-240.
- Biganzoli, L., Aapro, M., Loibl, S., Wildiers, H., & Brain, E. (2016). Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treatment Reviews*, 43, 19-26.
- Binswanger, L. (1961). *Ausgewählte Vorträge und Aufsätze. Band 1: Zur phänomenologischen Anthropologie*. Bern: Francke.

- Biobasque. (2015). Empresas científicas activas - BioBasque. Recuperado 31 de agosto de 2015, a partir de <http://www.biobasque.org/aBBW/web/es/index.jsp>
- Bivona, T. G., & Doebele, R. C. (2016). A framework for understanding and targeting residual disease in oncogene-driven solid cancers. *Nature Medicine*, 22(5), 472-478.
- Black, W. C. (1990). The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 10(3), 212-214.
- Blohmer, J. U., Rezai, M., Kümmel, S., Kühn, T., Warm, M., Friedrichs, K., ... Eiermann, W. (2013). Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *Journal of Medical Economics*, 16(1), 30-40.
- Bloom, B. S., & Fendrick, A. M. (1996). Timing and Timeliness in Medical Care Evaluation. *PharmacoEconomics*, 9(3), 183-187.
- Blundell, R., Griffith, R., & van Reenen, J. (1999). Market Share, Market Value and Innovation in a Panel of British Manufacturing Firms. *Review of Economic Studies*, 66(3), 529-554.
- BOE núm. 306. Ley Orgánica 3/79, de Estatuto de Autonomía para el País Vasco., Pub. L. No. Ley Orgánica 3/79 (1979).
- BOE núm. 311. Constitución Española. (1978).
- Borry, P., Cornel, M. C., & Howard, H. C. (2010). Where are you going, where have you been: a recent history of the direct-to-consumer genetic testing market. *Journal of Community Genetics*, 1(3), 101-106.
- Bowersox, D. J., Stank, T. P., & Daugherty, P. J. (1999). Lean Launch: Managing Product Introduction Risk Through Response-Based Logistics. *Journal of Product Innovation Management*, 16(6), 557-568.
- Box, G. E. P. (1976). Science and Statistics. *Journal of the American Statistical Association*, 71(356), 791-799.
- Brennan, A., Chick, S. E., & Davies, R. (2006). A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Economics*, 15(12), 1295-1310.
- Brickson, S. L. (2007). Organizational Identity Orientation: The Genesis of the Role of the Firm and Distinct Forms of Social Value. *The Academy of Management Review*, 32(3), 864-888.

- Briggs, A. D. M., Wolstenholme, J., Blakely, T., & Scarborough, P. (2016). Choosing an epidemiological model structure for the economic evaluation of non-communicable disease public health interventions. *Population Health Metrics*, 14, 17.
- Briggs, A. H. (2000). Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*, 17(5), 479-500.
- Briggs, A. H., Sculpher, M. J., Logan, R. P., Aldous, J., Ramsay, M. E., & Baron, J. H. (1996). Cost effectiveness of screening for and eradication of *Helicobacter pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7042), 1321-1325.
- Briggs, A., & Sculpher, M. (1998). An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13(4), 397-409.
- Briggs, Andrew H., Claxton, K., & Sculpher, M. J. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press.
- Briggs, Andrew H., Weinstein, M. C., Fenwick, E. A. L., Karnon, J., Sculpher, M. J., & Paltiel, A. D. (2012). Model Parameter Estimation and Uncertainty Analysis A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Medical Decision Making*, 32(5), 722-732.
- Brosa, M., Gisbert, R., Rodríguez, J. M., & Soto, J. (2005). Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*, 2(2), 65-78.
- Brown, P. M. (2010). Personalized medicine and comparative effectiveness research in an era of fixed budgets. *The EPMA Journal*, 1(4), 633-640.
- Bryan, S., & Brown, J. (1998). Extrapolation of cost-effectiveness information to local settings. *Journal of Health Services Research & Policy*, 3(2), 108-112.
- Bulpitt, C. J. (1997). Quality of life as an outcome measure. *Postgraduate Medical Journal*, 73(864), 613-616.
- Butterfield, K. D., Reed, R., & Lemak, D. J. (2004). An Inductive Model of Collaboration From the Stakeholder's Perspective. *Business & Society*, 43(2), 162-195.
- Cadogan, J., & Diamantopoulos, A. (1995). Narver and Slater, Kohli and Jaworski and the market orientation construct: integration and internationalization. *Journal of Strategic Marketing*, 3(1), 41-60.
- Calantone, R. J., & Benedetto, C. (2012). The role of lean launch execution and launch timing on new product performance. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 40(4), 526-538.



- Calantone, R. J., & Di Benedetto, C. A. (1988). An integrative model of the new product development process: an empirical validation. *Journal of Product Innovation Management*, 5(3), 201–215.
- Calantone, R. J., & Di Benedetto, C. A. (2007). Clustering product launches by price and launch strategy. *Journal of Business & Industrial Marketing*, 22(1), 4–19.
- Calantone, R. J., & Griffith, D. A. (2007). From the Special Issue Editors: Challenges and Opportunities in the Field of Global Product Launch. *Journal of Product Innovation Management*, 24(5), 414-418.
- Capatina, G., & Draghescu, F. (2015). Success Factors of New Product Launch: The Case of iPhone Launch. *International Journal of Economics and Finance*, 7(5), 61. <https://doi.org/10.5539/ijef.v7n5p61>
- Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., ... MINDACT Investigators. (2016). 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 717-729.
- Carlson, J. J., Henrikson, N. B., Veenstra, D. L., & Ramsey, S. D. (2005). Economic analyses of human genetics services: a systematic review. *Genetics in Medicine*, 7(8), 519–523.
- Carlson, Josh J., & Roth, J. A. (2013). The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 141(1), 13-22.
- Caro, J. J. (2000). Disease-simulation models and health care decisions. *Canadian Medical Association Journal*, 162(7), 1001–1002.
- Caro, J. J. (2005). Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*, 23(4), 323-332.
- Carroll, J. C., Makuwaza, T., Manca, D. P., Sopcak, N., Permaul, J. A., O'Brien, M. A., ... Grunfeld, E. (2016). Primary care providers' experiences with and perceptions of personalized genomic medicine. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 62(10), e626-e635.
- Carson, D., Gilmore, A., Perry, C., & Gronhaug, K. (2001). *Qualitative Marketing Research*. SAGE.
- Casanova Dias, M., Abbara, A., Gilbert, R., van Schalkwyk, M. C., P Rees, C., Ryland, H., ... Crisp, N. (2017). Equipping doctors for global health challenges. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 5-8.

- Cassell, C., & Johnson, P. (2006). Action research: Explaining the diversity. *Human relations*, 59(6), 783–814.
- Cavana, R. Y., Sekaran, B. L., & Sekaran, U. (2001). *Applied Business research: Qualitative and Quantitative Methods*. Milton, Queensland: John Wiley & Sons Australia.
- Cervera, A., Sánchez, M., & Gil, I. (1999). Desarrollo de una escala de orientación al mercado en el ámbito de las administraciones públicas. *Revista Española De Investigación De Marketing ESIC*, 3(2), 55-81.
- Chan, I. S., & Ginsburg, G. S. (2011). Personalized Medicine: Progress and Promise. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 12(1), 217-244.
- Chan, R. Y. K., He, H., Chan, H. K., & Wang, W. Y. C. (2012). Environmental orientation and corporate performance: The mediation mechanism of green supply chain management and moderating effect of competitive intensity. *Industrial Marketing Management*, 41(4), 621-630.
- Chang, J., Powles, T. J., Allred, D. C., Ashley, S. E., Makris, A., Gregory, R. K., ... Dowsett, M. (2000). Prediction of Clinical Outcome from Primary Tamoxifen by Expression of Biologic Markers in Breast Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, 6(2), 616-621.
- Chaudhary, L. N., Jawa, Z., Szabo, A., Visotcky, A., & Chitambar, C. R. (2016). Relevance of progesterone receptor immunohistochemical staining to Oncotype DX recurrence score. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 9(2), 48-54.
- Chavez-MacGregor, M., Clarke, C. A., Lichtensztajn, D. Y., & Giordano, S. H. (2016). Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 2(3), 322-329.
- Chen, C. C., & Meindl, J. R. (1991). The construction of leadership images in the popular press: The case of Donald Burr and People Express. *Administrative Science Quarterly*, 521–551.
- Chia, R., & Holt, R. (2006). Strategy as practical coping: A Heideggerian perspective. *Organization Studies*, 27(5), 635–655.
- Chia, S. (2005). The 2000 EBCTCG overview: a widening gap. *The Lancet*, 365(9472), 1665-1666.
- Choi, Y. R., & Shepherd, D. A. (2005). Stakeholder Perceptions of Age and Other Dimensions of Newness. *Journal of Management*, 31(4), 573-596.
- Citron, M. L., Berry, D. A., Cirincione, C., Hudis, C., Winer, E. P., Gradishar, W. J., ... Norton, L. (2003). Randomized trial of dose-dense versus conventionally

- scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(8), 1431-1439.
- Claxton, K. (1999). Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Economics*, 8(3), 269-274.
- Claxton, K., Neumann, P. J., Araki, S., & Weinstein, M. C. (2001). Bayesian value-of-information analysis. An application to a policy model of Alzheimer's disease. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 17(1), 38-55.
- Claxton, Karl, Sculpher, M., & Drummond, M. (2002). A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). *The Lancet*, 360(9334), 711-715.
- Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., ... Xu, B. (2015). Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*, 26(8), 1533-1546.
- Coffey, A. J., & Atkinson, P. A. (1996). *Making Sense of Qualitative Data: Complementary Research Strategies* (1 edition). Thousand Oaks: SAGE Publications, Inc.
- Cohen, M. Z. (1987). A Historical Overview of the Phenomenologic Movement. *Image: The Journal of Nursing Scholarship*, 19(1), 31-34.
- Colaizzi, P. F. (1978). *Existential Phenomenological Alternatives for Psychology*. New York: Oxford University Press.
- Collins, F. S., & McKusick, V. A. (2001). Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 285(5), 540-544.
- Comas, M., Castells, X., Hoffmeister, L., Román, R., Cots, F., Mar, J., ... Espallargues, M. (2008). Discrete-event simulation applied to analysis of waiting lists. Evaluation of a prioritization system for cataract surgery. *Value in health*, 11(7), 1203-1213.
- Cooper, K., Brailsford, S. C., & Davies, R. (2007). Choice of Modelling Technique for Evaluating Health Care Interventions. *The Journal of the Operational Research Society*, 58(2), 168-176.
- Cooper, R. G., & Kleinschmidt, E. J. (1987). New Products: What Separates Winners from Losers? *Journal of Product Innovation Management*, 4(3), 169-184.

- Cope, J. (2011). Entrepreneurial learning from failure: An interpretative phenomenological analysis. *Journal of Business Venturing*, 26(6), 604–623.
- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., ... von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*, 384(9938), 164-172.
- Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2009). Economic analysis of gene expression profile data to guide adjuvant treatment in women with early-stage breast cancer. *Cancer Investigation*, 27(10), 953-959.
- Cotterill, P., & Letherby, G. (1993). Weaving stories: Personal auto/biographies in feminist research. *Sociology*, 27(1), 67–79.
- Creswell, J. W. (1998). *Qualitative inquiry and research design: choosing among five traditions*. Sage Publications.
- Cullen, A. C., & Frey, H. C. (1999). *Probabilistic Techniques in Exposure Assessment: A Handbook for Dealing with Variability and Uncertainty in Models and Inputs* (Edición: 1999). New York: Springer.
- Danzon, P., & Towse, A. (2002). The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 5(1), 5-13.
- Datta, L. (1994). Paradigm wars: A basis for peaceful coexistence and beyond. *New Directions for Program Evaluation*, 1994(61), 53-70.
- David, F. (2004). *Strategic Management: Concepts and Cases* (10 edition). Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Davidson, J. A., Cromwell, I., Ellard, S. L., Lohrisch, C., Gelmon, K. A., Shenkier, T., ... Chia, S. K. (2013). A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score<sup>®</sup> assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 49(11), 2469-2475.
- Davis, J. C., Furstenthal, L., Desai, A. A., Norris, T., Sutaria, S., Fleming, E., & Ma, P. (2009). The microeconomics of personalized medicine: Today's challenge and tomorrow's promise. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(4), 279-286.
- Day, G. S. (1994). The capabilities of market-driven organizations. *Journal of Marketing*, 58(4), 37.
- de Boer, R. H., Baker, C., Speakman, D., Chao, C. Y., Yoshizawa, C., & Mann, G. B. (2013). The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment

- recommendations in early breast cancer. *The Medical Journal of Australia*, 199(3), 205-208.
- de Lima Lopes, G., Chien, R., & Hornberger, J. (2011). Cost-benefit analysis of a 21-gene recurrence score for early-stage breast cancer in Singapore. Presentado en 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference, St Gallen, Switzerland.
- Dean, T., Griffith, D. A., & Calantone, R. J. (2015). New Product Creativity: Understanding Contract Specificity in New Product Introductions. *Journal of Marketing*, 80(2), 39-58.
- Debruyne, M., Rudy, M., Griffin, A., Hart, S., Hultink, E. J., & Robben, H. (2002). The impact of new product launch strategies on competitive reaction in industrial markets. *Journal of Product Innovation Management*, 19(2), 159-170.
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44(3), 837-845.
- Denzin, N. K., & Lincoln, Y. S. (2011). *The SAGE handbook of qualitative research* (4th ed.). Los Angeles: SAGE.
- Deshpandé, R., & Farley, J. U. (1998). Measuring Market Orientation: Generalization and Synthesis. *Journal of Market-Focused Management*, 2(3), 213-232.
- Deverka, P. A., Kaufman, D., & McGuire, A. L. (2014). Overcoming the Reimbursement Barriers for Clinical Sequencing. *JAMA*, 312(18), 1857-1858.
- Di Benedetto, C. A. (1999). Identifying the key success factors in new product launch. *Journal of product innovation management*, 16(6), 530-544.
- Diamantopoulos, A., & Hart, S. (1993). Linking market orientation and company performance: preliminary evidence on Kohli and Jaworski's framework. *Journal of Strategic Marketing*, 1(2), 93-121.
- Díaz, V., Muñoz, E., & Espinosa de los Monteros, J. (2001). La empresa biotecnológica en España: un primer mapa de un sector innovador [Documento de trabajo].
- DIRECTIVA 90/385/CEE. Directiva relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos, Pub. L. No. DIRECTIVA 90/385/CEE (1990).
- Djalalov, S., Musa, Z., Mendelson, M., Siminovitch, K., & Hoch, J. (2011). A review of economic evaluations of genetic testing services and interventions (2004-2009). *Genetics in Medicine*, 13(2), 89-94.

- Dolan, P. (1997). Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*, 35(11), 1095-1108.
- Dolan, P. (2000). The measurement of health-related quality of life for use in resource allocation decisions in health care. *Handbook of health economics*, 1, 1723–1760.
- Dolan, P., Shaw, R., Tsuchiya, A., & Williams, A. (2005). QALY maximisation and people's preferences: a methodological review of the literature. *Health economics*, 14(2), 197–208.
- Dolan, Paul, & Kahneman, D. (2008). Interpretations Of Utility And Their Implications For The Valuation Of Health. *Economic Journal*, 118(525), 215-234.
- Donaldson, T., & Preston, L. E. (1995). The Stakeholder Theory of the Corporation: Concepts, Evidence, and Implications. *Academy of Management Review*, 20(1), 65-91.
- Doolan, D. F., Bates, D. W., & James, B. C. (2003). The Use of Computers for Clinical Care: A Case Series of Advanced U.S. Sites. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 10(1), 94-107.
- Doolin, B. (2003). Narratives of change: Discourse, technology and organization. *Organization*, 10(4), 751–770.
- Downing, A., Twelves, C., Forman, D., Lawrence, G., & Gilthorpe, M. S. (2014). Time to begin adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer patients: a retrospective observational study using latent class analysis. *The Breast Journal*, 20(1), 29-36.
- Dowsett, M., Cuzick, J., Wale, C., Forbes, J., Mallon, E. A., Salter, J., ... Shak, S. (2010). Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(11), 1829-1834.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., & Stoddart, G. L. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Edición: 3). Oxford: OUP Oxford.
- DuBrin, A. J. (2011). *Essentials of Management* (9th edition). Australia; Mason, OH: South-Western College Pub.
- Dukes, S. (1984). Phenomenological methodology in the human sciences. *Journal of Religion & Health*, 23(3), 197-203.

- Eagleton, T. (2008). *Literary Theory: An Introduction* (3 edition). Univ Of Minnesota Press.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (s. f.). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., ... Peto, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, 378(9793), 771-784.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H. C., ... Pritchard, K. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet (London, England)*, 379(9814), 432-444.
- Easton, K. L., McComish, J. F., & Greenberg, R. (2000). Avoiding Common Pitfalls in Qualitative Data Collection and Transcription. *Qualitative Health Research*, 10(5), 703-707.
- Eddy, D. M., Hollingworth, W., Caro, J. J., Tsevat, J., McDonald, K. M., Wong, J. B., & ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. (2012). Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 32(5), 733-743.
- Edejer, T. T.-T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, D. B., & Murray, C. J. L. (2003). *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis* (Vol. 1). World Health Organization. Recuperado a partir de
- Ede, J. M. (1987). *Edmund Husserl's phenomenology: a critical commentary*. Indiana University Press.
- Eesley, C., & Lenox, M. J. (2006). Firm responses to secondary stakeholder action. *Strategic Management Journal*, 27(8), 765-781.
- Eiermann, W., Rezai, M., Kümmel, S., Kühn, T., Warm, M., Friedrichs, K., ... Blohmer, J. (2013). The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Annals*

- of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 24(3), 618-624.
- Embi, P. J., & Payne, P. R. O. (2013). Evidence generating medicine: redefining the research-practice relationship to complete the evidence cycle. *Medical Care*, 51(8 Suppl 3), S87-91.
- Eriksen, K. K. (2015). To know or not to know? Integrating ethical aspects of genomic healthcare in the education of health professionals. *Biochemistry and Molecular Biology Education: A Bimonthly Publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 43(2), 81-87.
- Espín, J., Oliva, J., & Rodríguez-Barrios, J. M. (2010). Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. *Gaceta Sanitaria*, 24(6), 491–497.
- Eustat. (2014). Población de la C.A. de Euskadi por ámbitos territoriales, según lugar de nacimiento. 2014.
- Fadare, O., & Tavassoli, F. A. (2008). Clinical and pathologic aspects of basal-like breast cancers. *Nature Clinical Practice. Oncology*, 5(3), 149-159.
- Fahy, J. (2000). The resource-based view of the firm: some stumbling-blocks on the road to understanding sustainable competitive advantage. *Journal of European Industrial Training*, 24(2/3/4), 94-104.
- Fahy, J., Farrelly, F., & Quester, P. (2004). Competitive advantage through sponsorship: A conceptual model and research propositions. *European Journal of Marketing*, 38(8), 1013-1030.
- Fattaneh, A. T., & Peter, D. (2003). *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs* (1 edition). Lyon: IARC.
- Fawcett, T. (2006). An Introduction to ROC Analysis. *Pattern Recogn. Lett.*, 27(8), 861–874.
- Feero, W. G., Manolio, T. A., & Khoury, M. J. (2014). Translational research is a key to nongeneticist physicians' genomics education. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(12), 871-873.
- Felton, A. P. (1959). Making the marketing concept work. *Harvard Business Review*, 37(4), 55–65.
- Fenwick, E., Claxton, K., & Sculpher, M. (2001). Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics*, 10(8), 779-787.



- Fenwick, E., O'Brien, B. J., & Briggs, A. (2004). Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Economics*, 13(5), 405-415.
- Fenwick, E., Palmer, S., Claxton, K., Sculpher, M., Abrams, K., & Sutton, A. (2006). An iterative Bayesian approach to health technology assessment: application to a policy of preoperative optimization for patients undergoing major elective surgery. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 26(5), 480-496.
- Ferguson, H. (2006). *Phenomenological Sociology: Experience and Insight in Modern Society*. London: SAGE Publications Ltd.
- Fermoso, P. (1988). El modelo fenomenológico de investigación en pedagogía social. En *Educación* (pp. 121–136).
- Foote, J. R., Lopez-Acevedo, M., Buchanan, A. H., Secord, A. A., Lee, P. S., Fountain, C., ... Havrilesky, L. J. (2017). Cost Comparison of Genetic Testing Strategies in Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 13(2), e120-e129.
- Fouche, F. (1993). Phenomenological theory of human science. *Conceptions of social inquiry*, 87–112.
- Frampton, G. M., Fichtenholtz, A., Otto, G. A., Wang, K., Downing, S. R., He, J., ... Yelensky, R. (2013). Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nature Biotechnology*, 31(11), 1023-1031.
- Francis, P. A., Regan, M. M., & Fleming, G. F. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372(17), 1673.
- Freeman, R. E. (1984). *Strategic management: a stakeholder approach*. Boston: Pitman.
- Freeman, R. E. (2000). Business Ethics at the Millennium. *Business Ethics Quarterly*, 10(1), 169-180.
- Frigyik, B. A., Kapila, A., & Gupta, M. R. (2010). *Introduction to the Dirichlet Distribution and Related Processes (UWEE Technical Report)* (p. 28). Seattle: University of Washington.
- Frooman, J. (1999). Stakeholder Influence Strategies. *The Academy of Management Review*, 24(2), 191-205.

- Frösén, J., Jaakkola, M., Churakova, I., & Tikkanen, H. (2016). Effective forms of market orientation across the business cycle: A longitudinal analysis of business-to-business firms. *Industrial Marketing Management*, 52, 91-99.
- Gadamer, H. G. (1981). *Reason in the age of science* (Vol. 2). Cambridge, Mass: MIT Press.
- Gadamer, H.-G. (2008). *Philosophical Hermeneutics*. University of California Press.
- Gaff, C. L., Aitken, M., Flouris, A., & Metcalfe, S. A. (2007). A model for the development of genetics education programs for health professionals. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 9(7), 451-457.
- Gafni, A., & Torrance, G. W. (1984). Risk Attitude and Time Preference in Health. *Management Science*, 30(4), 440-451.
- Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrída, S., Viale, G., Luini, A., Veronesi, P., ... International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. (2013). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 14(4), 297-305.
- García, J. P. M. (2014). Aproximación de la crítica de GH Gadamer a la tradición de la filosofía analítica. *Filosofía*, (23), 55–66.
- García-Altés, A., Navas, E., & Soriano, M. J. (2011). Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gaceta Sanitaria*, 25, 25-31.
- Garrido-Rubio, A., & Polo-Redondo, Y. (2005). Tactical launch decisions: influence on innovation success/failure. *Journal of Product & Brand Management*, 14(1), 29-38.
- Garrison Jr, L. P., & Austin, M. J. F. (2007). The economics of personalized medicine: a model of incentives for value creation and capture. *Drug information journal*, 41(4), 501–509.
- Gentles, A. J., Newman, A. M., Liu, C. L., Bratman, S. V., Feng, W., Kim, D., ... Alizadeh, A. A. (2015). The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nature Medicine*, 21(8), 938-945.
- Getsios, D., Blume, S., Ishak, K. J., & Maclaine, G. D. H. (2010). Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*, 28(5), 411–427.
- Gill, M. J. (2013). Elite identity and status anxiety: an interpretative phenomenological analysis of management consultants. *Organization*, 1350508413514287.

- Ginsburg, G. S. (2017). Genomics-Inspired Biomarkers and Diagnostics—Where Are They? *Clinical Chemistry*, 63(1), 255-257.
- Giorgi, A. (1985). *Phenomenology and Psychological Research*. Pittsburgh, Pa. : Atlantic Highlands, N.J: Duquesne University Press.
- Gligorov, J., Pivot, X. B., Jacot, W., Naman, H. L., Spaeth, D., Misset, J.-L., ... Francilian Breast Intergroup. (2015). Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study. *The Oncologist*, 20(8), 873-879.
- Gluz, O., Nitz, U. A., Christgen, M., Kates, R. E., Shak, S., Clemens, M., ... Harbeck, N. (2016). West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(20), 2341-2349.
- Goddard, K. A. B., Moore, C., Ottman, D., Szegda, K. L., Bradley, L., & Khoury, M. J. (2007). Awareness and use of direct-to-consumer nutrigenomic tests, United States, 2006. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 9(8), 510-517.
- Gold, M. R., Stevenson, D., & Fryback, D. G. (2002). HALYS and QALYS and DALYS, oh my: similarities and differences in summary measures of population health. *Annual Review of Public Health*, 23(1), 115–134.
- Gold, M., Siegel, J., Russell, L., & Weinstein, M. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, USA.
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., ... Panel members. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(9), 2206-2223.
- Goldstein, L. J., Gray, R., Badve, S., Childs, B. H., Yoshizawa, C., Rowley, S., ... others. (2008). Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor–positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *Journal of Clinical Oncology*, 26(25), 4063–4071.
- Gollust, S. E., Hull, S. C., & Wilfond, B. S. (2002). Limitations of direct-to-consumer advertising for clinical genetic testing. *JAMA*, 288(14), 1762-1767.

- González-Sistal, A., Sánchez, A. B., Rio, M. C. D., Arias, J. I., Herranz, M., & Ruibal, Á. (2014). Association Between Tumor Size and Immunohistochemical Expression of Ki-67, p53 and BCL2 in a Node-negative Breast Cancer Population Selected from a Breast Cancer Screening Program. *Anticancer Research*, 34(1), 269-273.
- Goodpaster, K. E. (1991). Business Ethics and Stakeholder Analysis. *Business Ethics Quarterly*, 1(1), 53-73.
- Granovetter, M. (1983). The Strength of Weak Ties: A Network Theory Revisited. *Sociological Theory*, 1, 201-233.
- Grant, R. M. (1991). The Resource-Based Theory of Competitive Advantage: Implications for Strategy Formulation. *California Management Review*, 33(3), 114-135.
- Graves, K. D., Peshkin, B. N., Luta, G., Tuong, W., & Schwartz, M. D. (2011). Interest in genetic testing for modest changes in breast cancer risk: Implications for SNP testing. *Public Health Genomics*, 14(3), 178-189.
- Greeley, S. A. W., John, P. M., Winn, A. N., Ornelas, J., Lipton, R. B., Philipson, L. H., ... Huang, E. S. (2011). The Cost-Effectiveness of Personalized Genetic Medicine The case of genetic testing in neonatal diabetes. *Diabetes care*, 34(3), 622-627.
- Greene, M. (1994). Epistemology and Educational Research: The Influence of Recent Approaches to Knowledge. *Review of Research in Education*, 20, 423-464.
- Groenewald, T. (2004). A Phenomenological Research Design Illustrated. *International Journal of Qualitative Methods*, 3(1), 42-55.
- Grosse, S. D., Wordsworth, S., & Payne, K. (2008). Economic methods for valuing the outcomes of genetic testing: beyond cost-effectiveness analysis. *Genetics in Medicine*, 10(9), 648-654.
- Grove, A. (2011). Rethinking Clinical Trials. *Science*, 333(6050), 1679-1679.
- Gruenewald, G. (1997). *How To Create Profitable New Products: From Mission to Market* (3 edition). Lincolnwood, Ill., USA: McGraw-Hill Contemporary.
- Grüne-Yanoff, T. (2015). Models of Temporal Discounting 1937-2000: An Interdisciplinary Exchange between Economics and Psychology. *Science in Context*, 28(4), 675-713.
- Guba, E. G., Lincoln, Y. S., & others. (1994). Competing paradigms in qualitative research. *Handbook of qualitative research*, 2(163-194). Recuperado a partir de
- Gultinan, J. P. (1987). The Price Bundling of Services: A Normative Framework. *Journal of Marketing*, 51(2), 74-85.

- Guiltinan, J. P. (1999). Launch strategy, launch tactics, and demand outcomes. *Journal of Product Innovation Management*, 16(6), 509-529.
- Gupta, M. R., & Chen, Y. (2011). Theory and use of the EM algorithm. En *Foundations and Trends in Machine Learning*. Now Publishers Inc. Recuperado a partir de
- Guttmacher, A. E., Collins, F. S., & Carmona, R. H. (2004). The Family History — More Important Than Ever. *New England Journal of Medicine*, 351(22), 2333-2336.
- Guzauskas, G. F., Garrison, L. P., Stock, J., Au, S., Doyle, D. L., & Veenstra, D. L. (2012). Stakeholder perspectives on decision-analytic modeling frameworks to assess genetic services policy. *Genetics in Medicine*, 15, 84-87.
- Hall, B., Mairesse, J., & Mohnen, P. (2010). Measuring the Returns to R&D. CIRANO-Scientific Publications 2010s-02. Recuperado a partir de
- Hall, P. S., McCabe, C., Stein, R. C., & Cameron, D. (2012a). Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(1), 56-66.
- Hall, P. S., McCabe, C., Stein, R. C., & Cameron, D. (2012b). Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(1), 56-66.
- Halpern, M. T., Luce, B. R., Brown, R. E., & Geneste, B. (1998). Health and economic outcomes modeling practices: a suggested framework. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 1(2), 131-147.
- Hamburg, M. A., & Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301-304.
- Hammersley, M. H. (1999). *Taking Sides in Social Research: Essays on Partisanship and Bias*. Routledge.
- Han, J. K., Kim, N., & Srivastava, R. K. (1998). Market Orientation and Organizational Performance: Is Innovation a Missing Link? *Journal of Marketing*, 62(4), 30-45.
- Hanby, A. M., & Hughes, T. A. (2008). In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology*, 52(1), 58-66.
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29-36.
- Hanley, N., Spash, C. L., & Cullen, R. (1993). *Cost-benefit analysis and the environment*. Edward Elgar Aldershot. Recuperado a partir de

- Hannouf, M. B., Xie, B., Brackstone, M., & Zaric, G. S. (2012). Cost-effectiveness of a 21-gene recurrence score assay versus Canadian clinical practice in women with early-stage estrogen- or progesterone-receptor-positive, axillary lymph-node negative breast cancer. *BMC Cancer*, 12, 447.
- Harbeck, N., & Gnant, M. (2016). Breast cancer. *The Lancet*, 0(0).
- Harbeck, N., Salem, M., Nitz, U., Gluz, O., & Liedtke, C. (2010). Personalized treatment of early-stage breast cancer: Present concepts and future directions. *Cancer Treatment Reviews*, 36(8), 584-594.
- Harowicz, M. R., Robinson, T. J., Dinan, M. A., Saha, A., Marks, J. R., Marcom, P. K., & Mazurowski, M. A. (2017). Algorithms for prediction of the Oncotype DX recurrence score using clinicopathologic data: a review and comparison using an independent dataset. *Breast Cancer Research and Treatment*, 162(1), 1-10.
- Hart, S. (1993). Dimensions of success in new product development: An exploratory investigation. *Journal of Marketing Management*, 9(1), 23-41.
- Health Quality Ontario. (2010). Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 10(23), 1-57.
- Heidegger, M. (1927). *Being and Time*. (J. MacQuarrie & E. Robinson, Trans.) (Reprint edition). HarperCollins Canada / Harper Trade.
- Hendry, J. R. (2006). Taking Aim at Business: What Factors Lead Environmental Non-Governmental Organizations to Target Particular Firms? *Business & Society*, 45(1), 47-86.
- Henegan, J. C., & Robin, N. H. (2010). Direct-to-consumer genetic testing: Current Opinion in Pediatrics, 22(6), 685-686.
- Herazo-Maya, F., Ramirez, C., Garcia, H., Ossa, A., Borrero, M., Angel, G., ... Gomez, L. R. (2014). Oncotype Dx Recurrence Score and its Relationship with Basic Immunohistochemistry for Breast Cancer Patients in a Colombian Cancer Unit. En *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* (Vol. 32). AMER SOC CLINICAL ONCOLOGY 2318 MILL ROAD, STE 800, ALEXANDRIA, VA 22314 USA. Recuperado a partir de
- Hicks, J. R. (1939). The foundations of welfare economics. *The Economic Journal*, 49, 696-712.
- Hill, C., & Jones, G. (2012). *Strategic Management: An Integrated Approach*. Cengage Learning.

- Hinings, C. R., & Greenwood, R. (2002). Disconnects and Consequences in Organization Theory? *Administrative Science Quarterly*, 47(3), 411-421.
- Holloway, I. (1997). *Basic Concepts for Qualitative Research*. London; Malden, MA, USA: Wiley-Blackwell.
- Holstein, J. A., & Gubrium, J. F. (2011). The constructionist analytics of interpretive practice. En *The SAGE handbook of qualitative research (4th Ed.)*. Los Angeles: SAGE.
- Holt, S., Bertelli, G., Humphreys, I., Valentine, W., Durrani, S., Pudney, D., ... Phillips, C. J. (2013). A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the U.K. *British Journal of Cancer*, 108(11), 2250-2258.
- Hornberger, J., Chien, R., Krebs, K., & Hochheiser, L. (2011). US insurance program's experience with a multigene assay for early-stage breast cancer. *The American Journal of Managed Care*, 17(5 Spec No), e194-202.
- Hornberger, J., Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2005). Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *The American Journal of Managed Care*, 11(5), 313-324.
- House, E. R. (1994). Integrating the quantitative and qualitative. *New Directions for Program Evaluation*, 1994(61), 13-22.
- Houwink, E. J., van Luijk, S. J., Henneman, L., van der Vleuten, C., Jan Dinant, G., & Cornel, M. C. (2011). Genetic educational needs and the role of genetics in primary care: a focus group study with multiple perspectives. *BMC Family Practice*, 12, 5.
- Hultink, E. J., Griffin, A., Hart, S., & Robben, H. S. J. (1997). Industrial new product launch strategies and product development performance. *Journal of Product Innovation Management*, 14(4), 243-257.
- Hultink, E. J., Hart, S., Robben, H. S. J., & Griffin, A. (2000). Launch decisions and new product success: an empirical comparison of consumer and industrial products. *Journal of Product Innovation Management*, 17(1), 5-23.
- Huskamp, H. A., O'Malley, A. J., Horvitz-Lennon, M., Taub, A. L., Berndt, E. R., & Donohue, J. M. (2013). How quickly do physicians adopt new drugs? The case of second-generation antipsychotics. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 64(4), 324-330.
- Husserl, E. (1913). *Ideas: general introduction to pure phenomenology*. New York: Collier Books.
-

- Hutton, J. (2012). 'Health Economics' and the evolution of economic evaluation of health technologies. *Health Economics*, 21(1), 13–18.
- Hycner, R. H. (1985). Some guidelines for the phenomenological analysis of interview data. *Human studies*, 8(3), 279–303.
- INE (Instituto Nacional de Estadística). (2015, noviembre 6). Decil de salarios del empleo principal. Encuesta de Población Activa (EPA). Año 2014.
- Ingarden, R. (1979). *The Literary Work of Art: An Investigation of the Borderlines of Ontology, Logic, and Theory of Language*. (G. G. Grabowicz, Trad.) (1 edition). Evanston: Northwestern University Press.
- Ingle, J. N. (2013). Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Balancing benefit and toxicity from aromatase inhibitors. *The Breast*, 22, Supplement 2, S180-S183.
- Issa, A. M., Tufail, W., Hutchinson, J., Tenorio, J., & Baliga, M. P. (2009). Assessing patient readiness for the clinical adoption of personalized medicine. *Public Health Genomics*, 12(3), 163-169.
- Izarzugaza, M. I., Martinez, R., Audicana, C., Larrañaga, N., Henandez, E., & Tobalina, M. C. (2010). Cancer in the Basque Country: Incidence, mortality, survival and their trends.
- Jawahar, I. M., & McLaughlin, G. L. (2001). Toward a Descriptive Stakeholder Theory: An Organizational Life Cycle Approach. *The Academy of Management Review*, 26(3), 397-414.
- Jaworski, B. J., & Kohli, A. K. (1993). Market orientation: Antecedents and consequences. *Journal of Marketing*, 57(3), 53.
- Jensen, M. C. (2002). Value Maximization, Stakeholder Theory, and the Corporate Objective Function. *Business Ethics Quarterly*, 12(2), 235-256.
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Huovinen, R., Jukkola-Vuorinen, A., Tanner, M., Kokko, R., ... Lindman, H. (2012). Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(1), 11-18.
- Johannesson, M. (1996). *Theory and methods of economic evaluation of health care* (Vol. 4). Springer. Recuperado a partir de
- Johannesson, M., & Weinstein, M. C. (1993). On the decision rules of cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics*, 12(4), 459-467.



- Jones, A. (2001). Some experiences of professional practice and beneficial changes derived from clinical supervision by community Macmillan nurses. *European Journal of Cancer Care*, 10(1), 21-30.
- Jones, S., Holmes, F. A., O'Shaughnessy, J., Blum, J. L., Vukelja, S. J., McIntyre, K. J., ... Savin, M. A. (2009). Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(8), 1177-1183.
- Jones, T. M. (1995). Instrumental Stakeholder Theory: A Synthesis of Ethics and Economics. *The Academy of Management Review*, 20(2), 404-437.
- Jones, W. T. (1975). *A History of Western Philosophy, Vol. 5: The Twentieth Century to Wittgenstein and Sartre* (2 edition). New York: Harcourt College Pub.
- Jun, G. T., Morris, Z., Eldabi, T., Harper, P., Naseer, A., Patel, B., & Clarkson, J. P. (2011). Development of modelling method selection tool for health services management: From problem structuring methods to modelling and simulation methods. *BMC Health Services Research*, 11, 108.
- Kaldor, N. (1939). Welfare propositions of economics and interpersonal comparisons of utility. *The Economic Journal*, 49, 549–552.
- Kaler, J. (2006). Evaluating Stakeholder Theory. *Journal of Business Ethics*, 69(3), 249-268.
- Kaplan, R. M., & Bush, J. W. (1982). Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health psychology*, 1(1), 61.
- Karnon, J., & Brown, J. (1998). Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health Care Management Science*, 1(2), 133-140.
- Karnon, J., Stahl, J., Brennan, A., Caro, J. J., Mar, J., & Möller, J. (2012). Modeling Using Discrete Event Simulation A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–4. *Medical Decision Making*, 32(5), 701–711.
- Katsanis, S. H., Javitt, G., & Hudson, K. (2008). Public health. A case study of personalized medicine. *Science (New York, N.Y.)*, 320(5872), 53-54.
- Katsanis, Sara Huston, & Katsanis, N. (2013). Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nature Reviews Genetics*, 14(6), 415-426.
- Katz, G., Romano, O., Foa, C., Vataire, A.-L., Chantelard, J.-V., Hervé, R., ... Salmon, R. (2015). Economic Impact of Gene Expression Profiling in Patients with Early-Stage Breast Cancer in France. *PloS One*, 10(6), e0128880.

- Kelle, U., & Bird, K. (1995). *Computer-aided qualitative data analysis: Theory, methods and practice*. Sage.
- Kemper, A. R., Trotter, T. L., Lloyd-Puryear, M. A., Kyler, P., Feero, W. G., & Howell, R. R. (2010). A blueprint for maternal and child health primary care physician education in medical genetics and genomic medicine: recommendations of the United States secretary for health and human services advisory committee on heritable disorders in newborns and children. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 12(2), 77-80.
- Kiloh, G. (1998). Customers, clients and consumers, 2(2), 46-48.
- Kim, H.-S., Umbricht, C. B., Illei, P. B., Cimino-Mathews, A., Cho, S., Chowdhury, N., ... Cope, L. (2016). Optimizing the Use of Gene Expression Profiling in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(36), 4390-4397.
- Klang, S. H., Hammerman, A., Liebermann, N., Efrat, N., Doberne, J., & Hornberger, J. (2010). Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 13(4), 381-387.
- Klein, P., & Westcott, M. R. (1994). The changing character of phenomenological psychology. *Canadian Psychology*, 35(2), 133.
- Koch, T. (1996). Implementation of a hermeneutic inquiry in nursing: philosophy, rigour and representation. *Journal of Advanced Nursing*, 24(1), 174-184.
- Kochan, T. A., & Rubinstein, S. A. (2000). Toward a Stakeholder Theory of the Firm: The Saturn Partnership. *Organization Science*, 11(4), 367-386.
- Koffka, K. (1935). *Principles Of Gestalt Psychology*. Place of publication not identified: Mimesis International.
- Kohli, A. K., & Jaworski, B. J. (1990). Market Orientation: The Construct, Research Propositions, and Managerial Implications. *Journal of Marketing*, 54(2), 1-18.
- Kondo, M., Hoshi, S.-L., Yamanaka, T., Ishiguro, H., & Toi, M. (2011). Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast cancer research and treatment*, 127(3), 739-749.
- Korf, B. R. (2002). Integration of genetics into clinical teaching in medical school education. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 4(6 Suppl), 33S-38S.

- Korf, B. R. (2013). Genomic medicine: educational challenges. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 1(3), 119-122.
- Kotler, P., & Armstrong, G. (2011). *Principles of Marketing* (14.a ed.). Prentice Hall.
- Kotler, P. T., & Keller, K. L. (2011). *Marketing Management* (14 edition). Upper Saddle River, N.J.: Pearson.
- Kruger, D., & Stones, C. R. (1981). *An introduction to phenomenological psychology*. Duquesne University Press Pittsburgh, PA.
- Kuhn, T. S. (1996). *The Structure of Scientific Revolutions* (3rd edition). Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Kumar, V., Jones, E., Venkatesan, R., & Leone, R. P. (2011). Is Market Orientation a Source of Sustainable Competitive Advantage or Simply the Cost of Competing? *Journal of Marketing*, 75(1), 16-30.
- Kuppermann, M., Wang, G., Wong, S., Blanco, A., Conrad, P., Nakagawa, S., ... Ladabaum, U. (2013). Preferences for outcomes associated with decisions to undergo or forego genetic testing for Lynch syndrome. *Cancer*, 119, 215-225.
- Kvale, S. (1996). *InterViews: An Introduction to Qualitative Research Interviewing* (1 edition). SAGE Publications, Inc.
- Lacey, J. V., Devesa, S. S., & Brinton, L. A. (2002). Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 39(2-3), 82-88.
- Lacey, L., Chien, R., & Hornberger, J. (2011). Cost-utility of the 21-gene breast cancer assay (Oncotype DX) in the Irish healthcare setting. Presentado en 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX.
- Lacour, R. A., Daniels, M. S., Westin, S. N., Meyer, L. A., Burke, C. C., Burns, K. A., ... Lu, K. H. (2008). What women with ovarian cancer think and know about genetic testing. *Gynecologic Oncology*, 111(1), 132-136.
- Lafferty, B. A., & Tomas M. Hult, G. (2001). A synthesis of contemporary market orientation perspectives. *European Journal of Marketing*, 35(1/2), 92-109.
- Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., & van de Vijver, M. J. (2012). *WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition (4o)*. Lyon: IARC.
- Lambkin, M. (1988). Order of entry and performance in new markets. *Strategic Management Journal*, 9(S1), 127-140.

- Lamond, N. W. D., Skedgel, C., Rayson, D., Lethbridge, L., & Younis, T. (2012). Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(3), 1115-1123.
- Langerak, F., Hultink, E. J., & Robben, H. S. (2004). The impact of market orientation, product advantage, and launch proficiency on new product performance and organizational performance. *Journal of Product Innovation Management*, 21(2), 79–94.
- Lapham, E. V., Kozma, C., Weiss, J. O., Benkendorf, J. L., & Wilson, M. A. (2000). The gap between practice and genetics education of health professionals: HuGEM survey results. *Genetics in Medicine*, 2(4), 226-231.
- Laplume, A. O., Sonpar, K., & Litz, R. A. (2008). Stakeholder Theory: Reviewing a Theory That Moves Us. *Journal of Management*, 34(6), 1152-1189.
- Latorre, A. (1996). *Bases metodológicas de la investigación educativa*. Barcelona: GR92.
- Lauer, Q. (1965). *Phenomenology: Its Genesis and Prospect* (1st. Thus edition). Joanna Cotler Books.
- Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S., & Tugwell, P. X. (1993). Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations revisited. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 148(6), 927.
- Law, A. (2006). *Simulation Modeling and Analysis with Expertfit Software* (4.a ed.). McGraw-Hill Science/Engineering/Math.
- Law, A. M. (2014). *Simulation Modeling and Analysis* (Edición: 5). McGraw-Hill Education.
- Lee, A. S., & Hubona, G. S. (2009). A scientific basis for rigor in information systems research. *MIS Quarterly*, 237–262.
- Lemmens, T., & Bahamin, P. (1998). Genetics in life, disability and additional health insurance in Canada: a comparative legal and ethical analysis. En B. M. Knoppers (Ed.), *Socio-Ethical Issues in Human Genetics* (pp. 115-275). Cowansville, QC: Les Éditions Yvon Blais, Inc.
- Lensberg, B. R., Drummond, M. F., Danchenko, N., Despiéjel, N., & François, C. (2013). Challenges in measuring and valuing productivity costs, and their relevance in mood disorders. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, 5, 565-573.
- Ley 14/. *Ley de Investigación biomédica.*, Pub. L. No. 14/2007 (2007).

- Ley 15/. Ley de Protección de Datos de Carácter Personal., Pub. L. No. 15/1999 (1999).
- Li, Y., & Zhu, K. (2009). Information acquisition in new product introduction. *European Journal of Operational Research*, 198(2), 618-625.
- Liu, F., van der Lijn, F., Schurmann, C., Zhu, G., Chakravarty, M. M., Hysi, P. G., ... Kayser, M. (2012). A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans. *PLoS Genetics*, 8(9), e1002932.
- Liu, X., Guan, Y., Wang, Y., Zhang, W., Liu, S., Wang, L., ... Niu, Y. (2014). Relationship between chemotherapy and prognosis in different subtypes of node-negative breast cancer. *Tumor Biology*, 35(9), 8581-8589.
- Lizartza, A. (2009, febrero 20). Empresa biotecnologikoak sortzeko eragile erabakigarriak euskal autonomia erkidegoan (Organización). Mondragón Unibertsitatea, Oñati.
- Llonch Andreu, J., & López Belbeze, P. (1999). Orientación al mercado, orientación estratégica y organización de las actividades de marketing: una investigación empírica. *Investigaciones europeas de dirección y economía de la empresa*, 5(3), 77-94.
- Lo, S. S., Mumby, P. B., Norton, J., Rychlik, K., Smerage, J., Kash, J., ... Albain, K. S. (2010). Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(10), 1671-1676.
- Lofland, J., & Lofland, L. H. (2006). *Analyzing social settings*. Wadsworth Publishing Company Belmont, CA.
- London, A. J., & Kadane, J. B. (2002). Placebos that harm: sham surgery controls in clinical trials. *Statistical methods in medical research*, 11(5), 413-427.
- López Bastida, J., Oliva, J., Antoñanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J., & Puig-Junoy, J. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 24(2), 154-170.
- López Gude, M. J., Rodríguez Bezos, D., & Rodríguez Barrios, J. M. (2010). Análisis de coste-utilidad del manejo de la fibrilación auricular concomitante en España. *Gaceta Sanitaria*, 24(1), 59-65.
- Lopez, U. (2008, septiembre 12). *Tecnología eta berrikuntza euskal autonomia erkidegoko berrikuntza sistemaren baitan: analisi enpirikoa sektore aeronautikoan (Economía Aplicada I)*. Universidad del País Vasco - Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao.

- López-Abente Ortega, G., Pollán Santamaría, M., Aragonés Sanz, N., Pérez Gómez, B., Hernández Barrera, V., Lope Carvajal, V., & others. (2005). La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- López-Barajas, I. B., Muñoz, A., Legerén, M., Galvez, F., González, R., Jurado, J. M., ... Chacon, V. (2016). Evaluation of the conversion rate in Ki-67, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2 between primary breast cancer and relapse and their value as a prognostic factor. *Annals of Oncology*, 27(suppl\_6).
- López-Bastida, J., Oliva, J., Antoñanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J., & Puig-Junoy, J. (2010). Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, 11(5), 513-520.
- López-Valcárcel, B. G., & Domínguez, J. P. (2006). Regulación, competencia y precios en los mercados de productos sanitarios. *Gac Sanit*, 20(Supl 2), 3–13.
- Lorenzi, N. M., & Riley, R. T. (2000). Managing ChangeAn Overview. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 7(2), 116-124.
- Lorenzi, V., & Sørensen, H. E. (2014). Business development capability: insights from the biotechnology industry. *Symphonya*, (2), 1.
- Lowrance, W. W., & Collins, F. S. (2007). Ethics. Identifiability in genomic research. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5838), 600-602.
- Loza, C., Castillo-Portilla, M., & Rojas, J. L. (2011). Principios básicos y alcances metodológicos de las evaluaciones económicas en salud. *Rev. perú. med. exp. salud publica*, 28(3), 518–527.
- Lupton, D. (1993). Risk as moral danger: the social and political functions of risk discourse in public health. *International Journal of Health Services: Planning, Administration, Evaluation*, 23(3), 425-435.
- Lyman, G. H., Cosler, L. E., Kuderer, N. M., & Hornberger, J. (2007). Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer*, 109(6), 1011-1018.
- Lynch, H. T., Lemon, S. J., Durham, C., Tinley, S. T., Connolly, C., Lynch, J. F., ... Narod, S. (1997). A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results. *Cancer*, 79(11), 2219-2228.
- Ma, H. (1999). Creation and preemption for competitive advantage. *Management Decision*, 37(3), 259-267.

- Ma, H. (2004). Toward global competitive advantage: Creation, competition, cooperation, and co-option. *Management Decision*, 42(7), 907-924.
- Mahoney, J. T., & Pandian, J. R. (1992). The resource-based view within the conversation of strategic management. *Strategic Management Journal*, 13(5), 363-380.
- Maidique, M. A., & Zirger, B. J. (1984). A study of success and failure in product innovation: The case of the U.S. electronics industry. *IEEE Transactions on Engineering Management*, EM-31(4), 192-203.
- Maignan, I., & Ferrell, O. C. (2004). Corporate social responsibility and marketing: An integrative framework. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 32(1), 3-19.
- Makki, J. (2015). Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights. Pathology*, 8, 23-31.
- Maltz, E., & Kohli, A. K. (2000). Reducing marketing's conflict with other functions: The differential effects of integrating mechanisms. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 28(4), 479.
- Mancuso, M. S., & Tonelli, M. (2014). The phenomenological approach: a framework to design markets. Manolio, T. A. (2016). Implementing genomics and pharmacogenomics in the clinic: The National Human Genome Research Institute's genomic medicine portfolio. *Atherosclerosis*, 253, 225-236.
- Manolio, T. A., Chisholm, R. L., Ozenberger, B., Roden, D. M., Williams, M. S., Wilson, R., ... Ginsburg, G. S. (2013). Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genetics in Medicine*, 15(4), 258-267.
- Mar, J., Arrospe, A., & Comas, M. (2010). Budget impact analysis of thrombolysis for stroke in Spain: a discrete event simulation model. *Value in Health*, 13(1), 69-76.
- Mar, Javier, Antoñanzas, F., Pradas, R., & Arrospe, A. (2010). Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gaceta Sanitaria*, 24(3), 209-214.
- Margolis, J. D., & Walsh, J. P. (2003). Misery Loves Companies: Rethinking Social Initiatives by Business. *Administrative Science Quarterly*, 48(2), 268-305.
- Markus, M. L. (1983). Power, Politics, and MIS Implementation. *Commun. ACM*, 26(6), 430-444.
- Marshall, A. W., & Olkin, I. (2007). *Life Distributions*. New York, NY: Springer New York.

- Marshall, C., & Rossman, G. B. (2015). *Designing Qualitative Research (Sixth Edition edition)*. SAGE Publications, Inc.
- Marshall, D. A., Burgos-Liz, L., IJzerman, M. J., Crown, W., Padula, W. V., Wong, P. K., ... ISPOR Emerging Good Practices Task Force. (2015). Selecting a dynamic simulation modeling method for health care delivery research-part 2: report of the ISPOR Dynamic Simulation Modeling Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(2), 147-160.
- Marshall, D. A., Burgos-Liz, L., IJzerman, M. J., Osgood, N. D., Padula, W. V., Higashi, M. K., ... Crown, W. (2015). Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research-the SIMULATE checklist: report of the ISPOR simulation modeling emerging good practices task force. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(1), 5-16.
- Marshall, D. A., Douglas, P. R., Drummond, M. F., Torrance, G. W., Macleod, S., Manti, O., ... Corvari, R. (2008). Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics*, 26(6), 477-495.
- Mason, J. (2002). *Qualitative Researching (Edición: Second Edition)*. SAGE Publications Ltd.
- Mauskopf, J. A., Earnshaw, S., & Mullins, C. D. (2005). Budget impact analysis: review of the state of the art.
- Mauskopf, J. A., Sullivan, S. D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C. D., Nuijten, M., ... Trueman, P. (2007). Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value in Health*, 10(5), 336-347.
- Maxwell, J. A. (2012). *Qualitative Research Design: An Interactive Approach (Third Edition)*. SAGE Publications, Inc.
- Maynard, A. (1997). Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. *Lancet (London, England)*, 349(9045), 126-128.
- Maynard, Alan. (2012). Public health and economics: a marriage of necessity. *Journal of Public Health Research*, 1(1), 11-13.
- McCarthy, J. J., McLeod, H. L., & Ginsburg, G. S. (2013). Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Science Translational Medicine*, 5(189), 189sr4.



- McCullough, K. D., Coleman, W. B., Ricketts, S. L., Wilson, J. W., Smith, G. J., & Grisham, J. W. (1998). Plasticity of the neoplastic phenotype in vivo is regulated by epigenetic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(26), 15333-15338.
- McLeod, J. (2011). *Qualitative Research in Counselling and Psychotherapy* (Edición: Second Edition). SAGE Publications Ltd.
- McPherson, J. D., Marra, M., Hillier, L., Waterston, R. H., Chinwalla, A., Wallis, J., ... Lehrach, H. (2001). A physical map of the human genome. *Nature*, 409(6822), 934-941.
- Meadows, N. A., Morrison, A., Brindley, D. A., Schuh, A., & Barker, R. W. (2015). An evaluation of regulatory and commercial barriers to stratified medicine development and adoption. *The Pharmacogenomics Journal*, 15(1), 6-12.
- Meckley, L. M., & Neumann, P. J. (2010). Personalized medicine: factors influencing reimbursement. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 94(2), 91-100.
- Mehrez, A., & Gafni, A. (1989). Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Medical Decision Making*, 9(2), 142-149.
- Messner, D. A., Al Naber, J., Koay, P., Cook-Deegan, R., Majumder, M., Javitt, G., ... McGuire, A. (2016). Barriers to clinical adoption of next generation sequencing: Perspectives of a policy Delphi panel. *Applied & Translational Genomics*, 10, 19-24.
- Metcalfe, S., Hurworth, R., Newstead, J., & Robins, R. (2002). Needs assessment study of genetics education for general practitioners in Australia. *Genetics in Medicine*, 4(2), 71-77.
- Miles, M. B., & Huberman, A. M. (1994). *Qualitative Data Analysis: An Expanded Sourcebook* (2nd ed.). SAGE Publications, Inc.
- Minear, M. A., Lewis, C., Pradhan, S., & Chandrasekharan, S. (2015). Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 959-967.
- Mingers, J. (1997). Multi-Paradigm Multimethodology. En J. Mingers & A. Gill (Eds.), *Multimethodology: Theory and Practice of Combining Management Science Methodologies* (pp. 1-20). Chichester: Wiley.
- Mingers, J. (2001). Combining IS Research Methods: Towards a Pluralist Methodology. *Information Systems Research*, 12(3), 240-259.
- Modell, S. M., Greendale, K., Citrin, T., & Kardia, S. L. R. (2016). Expert and Advocacy Group Consensus Findings on the Horizon of Public Health Genetic Testing. *Healthcare*, 4(1), 14.

- Morgan, D. L. (1996). *Focus Groups as Qualitative Research, Second Edition* (2nd edition). Thousand Oaks, Calif: SAGE Publications, Inc.
- Moustakas, C. (1994). *Phenomenological research methods*. Sage Publications.
- Mouton, J., & Marais, H. C. (1990). *Basic Concepts: The Methodology of the Social Sciences*. Pretoria: HSRC Press.
- Munhall, P. L. (1989). Philosophical ponderings on qualitative research methods in nursing. *Nursing Science Quarterly*, 2(1), 20–28.
- Munoz, D., Near, A. M., van Ravesteyn, N. T., Lee, S. J., Schechter, C. B., Alagoz, O., ... Plevritis, S. K. (2014). Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(11).
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9064), 1498–1504.
- Murray, J. Y., Gao, G. Y., & Kotabe, M. (2011). Market orientation and performance of export ventures: the process through marketing capabilities and competitive advantages. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 39(2), 252-269.
- Musgrove, P. (1993). Investing in health: the 1993 World Development Report of the World Bank. *Bulletin-Pan American Health Organization*, 27, 284–284.
- Muss, H. B., Berry, D. A., Cirrincione, C. T., Theodoulou, M., Mauer, A. M., Kornblith, A. B., ... Winer, E. P. (2009). Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 360(20), 2055-65.
- Myers, M. D., & Avison, D. (2002). *Qualitative Research in Information Systems* | SAGE Publications Ltd. London: SAGE Publications Ltd. Recuperado a partir de
- Narver, J. C., & Slater, S. F. (1990). The effect of a market orientation on business profitability. *Journal of Marketing*, 54(4), 20-35.
- Narver, J. C., Slater, S. F., & MacLachlan, D. L. (2004). Responsive and Proactive Market Orientation and New-Product Success\*. *Journal of Product Innovation Management*, 21(5), 334–347.
- National Comprehensive Cancer Network. (2014). *NCCN - National Comprehensive Cancer Network*.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2013). *Gene Expression Profiling and Expanded Immunohistochemistry Tests for Guiding Adjuvant Chemotherapy*

- Decisions in Early Breast Cancer Management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat [DG10]. London: NICE.
- Nature. (2011). Best is yet to come. *Nature*, 470(7333), 140-140.
- Nester, M. (1996). An applied statistician's creed. *Appl Statist*, 45(4), 401-410.
- Neuman, W. L. (2010). *Social Research Methods: Qualitative and Quantitative Approaches: Quantitative and Qualitative Methods* (Edición: 0007). Boston: Allyn & Bacon.
- NICE. (2012, febrero). *Diagnostics Assessment Programme manual*.
- NICE. (s. f.). *Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY [News/Feature]*.
- Nielsen, T. O., Hsu, F. D., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., ... Perou, C. M. (2004). Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 10(16), 5367-5374.
- Nord, E. (1993). The relevance of health state after treatment in prioritising between different patients. *Journal of Medical Ethics*, 19(1), 37-42.
- Nord, E. (1996). Health status index models for use in resource allocation decisions. A critical review in the light of observed preferences for social choice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 12(1), 31-44.
- Nord, E. (1999). *Cost-value analysis in health care: making sense out of QALYs*. Cambridge University Press.
- Nord, E., Daniels, N., & Kamlet, M. (2009). QALYs: some challenges. *Value in Health*, 12(s1), S10-S15.
- Norheim, O. F., Baltussen, R., Johri, M., Chisholm, D., Nord, E., Brock, D., ... Wikler, D. (2014). Guidance on priority setting in health care (GPS-Health): the inclusion of equity criteria not captured by cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 12, 18.
- Novelli, G., Ciccacci, C., Borgiani, P., Papaluca Amati, M., & Abadie, E. (2008). Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 5(2), 149-154.
- Nuijten, M. J. C., Mittendorf, T., & Persson, U. (2011). Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, 12(3), 231-241.

- O'Connell, L. L., Stephens, C. U., Betz, M., Shepard, J. M., & Hendry, J. R. (2005). An Organizational Field Approach to Corporate Rationality: The Role of Stakeholder Activism. *Business Ethics Quarterly*, 15(1), 93-111.
- O'Leary, B., Foteff, C., Byron, K., Chang, C., Chao, C., Ng, C., & Skrzypczak, S. (2010). PCN12 COST-EFFECTIVENESS OF THE ONCOTYPE DX® ASSAY IN AUSTRALIA: AN EXPLORATORY ANALYSIS. *Value in Health*, 13(7), A512.
- Oliva-Moreno, J., Lopez-Bastida, J., Worbes-Cerezo, M., & Serrano-Aguilar, P. (2010). Health related quality of life of Canary Island citizens. *BMC Public Health*, 10, 675.
- Oratz, R., Kim, B., Chao, C., Skrzypczak, S., Ory, C., Bugarini, R., & Broder, M. (2011). Physician survey of the effect of the 21-gene recurrence score assay results on treatment recommendations for patients with lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Oncology Practice / American Society of Clinical Oncology*, 7(2), 94-99.
- Orlewska, E., & Gulácsi, L. (2009). Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*, 27(10), 807-827.
- Osborne, J. W. (1994). Some similarities and differences among phenomenological and other methods of psychological qualitative research. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 35(2), 167.
- Pagani, O., Regan, M. M., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., ... International Breast Cancer Study Group. (2014). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 371(2), 107-118.
- Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., ... Wolmark, N. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 351(27), 2817-2826.
- Paik, S., Tang, G., Shak, S., Kim, C., Baker, J., Kim, W., ... Wolmark, N. (2006). Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(23), 3726-3734.
- Pascale, R., & Pascale, G. (2007). Toma de decisiones económicas: el aporte cognitivo en la ruta de Simon, Allais y Tversky y Kahneman. *Ciencias Psicológicas*, 1(2), 149-170.
- Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., ... Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752.

- Peteraf, M. A. (1993). The Cornerstones of Competitive Advantage: A Resource-Based View. *Strategic Management Journal*, 14(3), 179-191.
- Phillips. (2010). *How to Get a PhD: a handbook for students and their supervisors* (Edición: 5). Open University Press.
- Phillips, K. A., Ann Sakowski, J., Trosman, J., Douglas, M. P., Liang, S.-Y., & Neumann, P. (2014). The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know. *Genetics in Medicine*, 16(3), 251-257.
- Phillips, R., Freeman, R. E., & Wicks, A. C. (2003). What Stakeholder Theory Is Not. *Business Ethics Quarterly*, 13(4), 479-502.
- Phimister, E. G., Feero, W. G., & Guttmacher, A. E. (2012). Realizing genomic medicine. *The New England Journal of Medicine*, 366(8), 757-759.
- Pinto, J. L., & Sánchez, F. (2011). *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*. Editado por: Centre de Recerca en Economia i Salut-Cres y Ministerio de Sanidad y Consumo, España.
- Pinto-Basto, J., Guimaraes, B., Rantanen, E., Javaher, P., Nippert, I., Cassiman, J.-J., ... Sequeiros, J. (2010). Scope of definitions of genetic testing: Evidence from a EuroGentest survey. *Journal of Community Genetics*, 1(1), 29-35.
- Pinto-Prades, J. L., Ortún-Rubio, V., & Puig-Junoy, J. (2001). El análisis coste-efectividad en sanidad. *Aten Primaria*, 27(4), 275-8.
- Plante, D. A., Kassirer, J. P., Zarin, D. A., & Pauker, S. G. (1986). Clinical decision consultation service. *The American Journal of Medicine*, 80(6), 1169-1176.
- Polkinghorne, D. (1984). *Methodology for the Human Sciences Systems of Inquiry*. State University of New York Press.
- Polkinghorne, D. E. (1989). Phenomenological Research Methods. En R. S. Valle & S. Halling (Eds.), *Existential-Phenomenological Perspectives in Psychology* (pp. 41-60). Springer US.
- Pollard, J. H., & Valkovics, E. J. (1992). The Gompertz distribution and its applications. *Genus*, 48(3-4), 15-28.
- Popp, A., & Holt, R. (2013). The presence of entrepreneurial opportunity. *Business History*, 55(1), 9-28.
- Porter, M. E. (1981). The contributions of industrial organization to strategic management. *Academy of management review*, 6(4), 609-620.

- Porter, M. E., & Kramer, M. R. (2006). Strategy and Society: The Link between Competitive Advantage and Corporate Social Responsibility.
- Prat, A., Cheang, M. C. U., Martín, M., Parker, J. S., Carrasco, E., Caballero, R., ... Perou, C. M. (2013). Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(2), 203-209.
- Prieto, L., Sacristán, J. A., Antoñanzas, F., Rubio-Terrés, C., Pinto, J. L., Rovira, J., & ECOMED, G. (2004). Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*, 122(13), 505–510.
- Prieto, L., Sacristán, J. A., Pinto, J. L., Badia, X., Antoñanzas, F., & Del Llano, J. (2004). Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*, 122(11), 423–429.
- Provost, F., & Fawcett, T. (1997). Analysis and Visualization of Classifier Performance: Comparison under Imprecise Class and Cost Distributions. En *In Proceedings of the Third International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* (pp. 43–48). AAAI Press.
- Puig-Junoy, J., Pinto-Prades, J. L., & Ortún-Rubio, V. (2001). El análisis coste-beneficio en sanidad. *Aten Primaria*, 27(6), 422–7.
- Punch, K. F. (2005). *Introduction to Social Research: Quantitative and Qualitative Approaches* (2nd edition). SAGE Publications Ltd.
- Quaglio, G., Karapiperis, T., Van Woensel, L., Arnold, E., & McDaid, D. (2013). Austerity and health in Europe. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 113(1-2), 13-19.
- Ragaz, J., Wilson, K., Wong, H., Muraca, G., Hryniuk, W., & Bajdik, C. (2011). Molecular Classification with 21 Gene Assay (Oncotype DX®) Shows in 196,967 ER Positive Patients High Frequency of Low Recurrence Score [LRS] in Both Node Positive (N+) and Negative (N-) Breast Cancer (BrCa) Cohorts. En *34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* (Vol. 71, pp. PD06-01). 6-10 December, San Antonio, TX.
- Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., ... Wolmark, N. (2008). Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(5), 778-785.

- RD 1090/. Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. (2015).
- RD 1275/. Creación de la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto., Pub. L. No. RD 1275/2011 (2011).
- RDL 1/. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (2015).
- Reeder, F. (1987). The Phenomenological Movement. *Image: The Journal of Nursing Scholarship*, 19(3), 150-152.
- Rehman, S., & Azam Roomi, M. (2012). Gender and work-life balance: a phenomenological study of women entrepreneurs in Pakistan. *Journal of Small Business and Enterprise Development*, 19(2), 209–228.
- Relling, M. V., & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), 343-350.
- Ribeiro-Silva, A., Ramalho, L. N. Z., Garcia, S. B., Brandão, D. F., Chahud, F., & Zucoloto, S. (2005). p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology*, 47(5), 458-466.
- Ricciardi, G. R. R., Adamo, B., Ieni, A., Licata, L., Cardia, R., Ferraro, G., ... Adamo, V. (2015). Androgen Receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as Emerging Targets and Novel Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients. *PloS One*, 10(6), e0128368.
- Ridenour, P. C. S., & Newman, P. I. (2008). *Mixed Methods Research: Exploring the Interactive Continuum* (2nd edition). Carbondale: Southern Illinois University Press.
- Roberts, J. S., Gornick, M. C., Carere, D. A., Uhlmann, W. R., Ruffin, M. T., & Green, R. C. (2017). Direct-to-Consumer Genetic Testing: User Motivations, Decision Making, and Perceived Utility of Results. *Public Health Genomics*.
- Roberts, M., Russell, L. B., Paltiel, A. D., Chambers, M., McEwan, P., Krahn, M., & ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. (2012). Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 15(6), 804-811.

- Robson, M. E., Storm, C. D., Weitzel, J., Wollins, D. S., & Offit, K. (2010). American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, 28(5), 893-901.
- Rodríguez Barrios, J. M., Serrano, D., Monleón, T., & Caro, J. (2008). Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. *Gaceta Sanitaria*, 22(2), 151-161.
- Rogowski, W. (2007). Current impact of gene technology on healthcare. *Health Policy*, 80(2), 340-357.
- Rønnov-Jessen, L., Petersen, O. W., & Bissell, M. J. (1996). Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stromal reaction. *Physiological Reviews*, 76(1), 69-125.
- Ross, S. M. (1995). *Stochastic Processes* (2 edition). New York: Wiley.
- Ross Wooldridge, B., & Minsky, B. D. (2002). The role of climate and socialization in developing interfunctional coordination. *The Learning Organization*, 9(1), 29-38.
- Rossi, P. H. (1994). The war between the quals and the quants: Is a lasting peace possible? *New Directions for Program Evaluation*, 1994(61), 23-36.
- Roth, J. A., Garrison, L. P. J., Burke, W., Ramsey, S. D., Carlson, R., & Veenstra, D. L. (2011a). Stakeholder perspectives on a risk-benefit framework for genetic testing. *Public health genomics*, 14(2), 59-67.
- Roth, J. A., Garrison, L. P., Jr, Burke, W., Ramsey, S. D., Carlson, R., & Veenstra, D. L. (2011b). Stakeholder perspectives on a risk-benefit framework for genetic testing. *Public health genomics*, 14(2), 59-67.
- Rouzier, R., Pronzato, P., Chéreau, E., Carlson, J., Hunt, B., & Valentine, W. J. (2013). Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Research and Treatment*, 139(3), 621-637.
- Rowley, T. J., & Moldoveanu, M. (2003). When Will Stakeholder Groups Act? An Interest- and Identity-Based Model of Stakeholder Group Mobilization. *The Academy of Management Review*, 28(2), 204-219.
- Rue, M., Vilaprinyo, E., Lee, S., Martinez-Alonso, M., Carles, M., Marcos-Gragera, R., ... Espinas, J.-A. (2009). Effectiveness of early detection on breast cancer mortality reduction in Catalonia (Spain). *BMC Cancer*, 9, 326.
- Rushby, J. F., & Hanson, K. (2001). Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy and Planning*, 16(3), 326-331. <https://doi.org/10.1093/heapol/16.3.326>



- Russo, M. V., & Fouts, P. A. (1997). A resource-based perspective on corporate environmental performance and profitability. *Academy of management Journal*, 40(3), 534–559.
- Sackett, D. L., & Rosenberg, W. M. (1995). On the need for evidence-based medicine. *Journal of Public Health*, 17(3), 330–334.
- Sacristán, J. A., Oliva, J., Llano, J. D., Prieto, L., & Pinto, J. L. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria*, 16(4), 334-343.
- Sadala, M. L. A., & Adorno, R. de C. F. (2002). Phenomenology as a method to investigate the experience lived: a perspective from Husserl and Merleau Ponty's thought. *Journal of advanced nursing*, 37(3), 282–293.
- Saha, P., & Fleming, G. F. (2015). Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer in Premenopausal Patient: Understanding the Data. *Current Breast Cancer Reports*, 7(4), 183-189.
- Samuelson, P. A. (2002). *Economía* (17e ed). Madrid [etc.]: McGraw-Hill.
- Sánchez Molinero, J. M. (1984). La contribución de Daniel Bernoulli y Gabriel Cramer a la teoría de la utilidad. *Cuadernos de Ciencias Económicas y Empresariales*, (13), 9–27.
- Sandelowski, M. (1986). The problem of rigor in qualitative research. *Advances in nursing science*, 8(3), 27–37.
- Sanders, B. S. (1964). Measuring Community Health Levels. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 54(7), 1063-1070.
- Santos, B. F. S., van der Werf, J. H. J., Gibson, J. P., Byrne, T. J., & Amer, P. R. (2017). Genetic and economic benefits of selection based on performance recording and genotyping in lower tiers of multi-tiered sheep breeding schemes. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 49(1), 10.
- Sartre, J.-P. (1939). Une idée fondamentale de la phénoménologie de Husserl: l'intentionnalité. *Situations I*, 109–113.
- Saunders, M., Thornhill, A., & Lewis, P. (2006). *Research Methods for Business Students* (4.a ed.). Financial Times/ Prentice Hall.
- Scheler, M., & Stikkers, K. W. (1980). *Problems of a Sociology of Knowledge*. (M. S. Frings, Trad.). London; Boston: Routledge.
- Schuck, R. N., Marek, E., Rogers, H., & Pacanowski, M. (2016). Clinical and regulatory considerations in pharmacogenetic testing. *American Journal of Health-System*

- Pharmacy: *AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 73(23), 1999-2006.
- Schwandt, T. A. (1997). *Qualitative Inquiry: A Dictionary of Terms*. SAGE Publications, Inc.
- Scruton, R. (2001). *A Short History of Modern Philosophy: From Descartes to Wittgenstein* (2 edition). London ; New York: Routledge.
- Sculpher, M., Drummond, M., & Buxton, M. (1997). The iterative use of economic evaluation as part of the process of health technology assessment. *Journal of Health Services Research & Policy*, 2(1), 26-30.
- Sculpher, M., Fenwick, E., & Claxton, K. (2000). Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics*, 17(5), 461-477.
- Sculpher, Mark, & Claxton, K. (2005). Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 8(4), 433-446.
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., ... Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(suppl 5), v8-v30.
- Shannon, R. E. (1998). Introduction to the art and science of simulation. En *Simulation Conference Proceedings, 1998. Winter* (Vol. 1, pp. 7–14).
- Sharma, S., & Henriques, I. (2005). Stakeholder influences on sustainability practices in the Canadian forest products industry. *Strategic Management Journal*, 26(2), 159-180.
- Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., ... Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 333(20), 1301-1307.
- Shiroiwa, T., Sung, Y.-K., Fukuda, T., Lang, H.-C., Bae, S.-C., & Tsutani, K. (2010). International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Economics*, 19(4), 422-437.
- Sigalas, C., & Pekka Economou, V. (2013). Revisiting the concept of competitive advantage: Problems and fallacies arising from its conceptualization. *Journal of Strategy and Management*, 6(1), 61-80.

- Simon, H. A. (1955). A Behavioral Model of Rational Choice. *Quarterly Journal of Economics*, 69(1), 99-118.
- Simone, B., Mazzucco, W., Gualano, M. R., Agodi, A., Coviello, D., Dagna Bricarelli, F., ... GENISAP Network. (2013). The policy of public health genomics in Italy. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 110(2-3), 214-219.
- Skirton, H., Goldsmith, L., Jackson, L., & O'Connor, A. (2012). Direct to consumer genetic testing: a systematic review of position statements, policies and recommendations. *Clinical Genetics*, 82(3), 210-218.
- Slater, S. F., & Narver, J. C. (1998). Customer-Led and Market-Oriented: Let's Not Confuse the Two. *Strategic Management Journal*, 19(10), 1001.
- Slater, S. F., & Narver, J. C. (1999). Market-oriented is more than being customer-led. *Strategic Management Journal*, 20(12), 1165-1168.
- Smith, D. G. (1999). The hermeneutic imagination and the pedagogic text. *Counterpoints*, 27-44.
- Smith, J. A., Osborn, M., & Smith, J. A. (2003). Interpretative phenomenological analysis. *Qualitative psychology: A practical guide to research methods*, 51-80.
- Smyth, L., Watson, G., Walsh, E. M., Kelly, C. M., Keane, M., Kennedy, M. J., ... Walshe, J. M. (2015). Economic impact of 21-gene recurrence score testing on early-stage breast cancer in Ireland. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(3), 573-582.
- Sokolowski, R. (2000). *Introduction to phenomenology*. Cambridge [etc.]: Cambridge University Press.
- Soni, A., & Cohen, H. (2004). Successfully launching your product: getting it right. *Handbook of Business Strategy*, 5(1), 263-268.
- Sonnenberg, F. A., & Beck, J. R. (1993). Markov models in medical decision making a practical guide. *Medical decision making*, 13(4), 322-338.
- Sørensen, H. E., & Slater, S. F. (2008). Development and Empirical Validation of Symmetric Component Measures of Multidimensional Constructs: Customer and Competitor Orientation. *Psychological Reports*, 103(1), 199-213. <https://doi.org/10.2466/pr0.103.1.199-213>
- Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., ... others. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10869-10874.

- Sorlie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., ... Botstein, D. (2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8418-8423.
- Soto Álvarez, J. (2009). Modelos de simulación de eventos discretos: ¿por qué, cómo y cuándo? *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*, 6(3), 83-89.
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., ... Sledge, G. W. (2015). Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(21), 2005-2014.
- Spiegelberg, H. (1982). *The Phenomenological Movement* (Vol. 5/6). Dordrecht: Springer Netherlands. Recuperado a partir de <http://link.springer.com/10.1007/978-94-009-7491-3>
- Spradley, J. P. (1980). *Participant Observation* (Edición: Revised.). Course Technology.
- Squires, H. (2014). A methodological framework for developing the structure of Public Health economic models. University of Sheffield.
- Squires, H., Chilcott, J., Akehurst, R., Burr, J., & Kelly, M. P. (2016). A Framework for Developing the Structure of Public Health Economic Models. *Value in Health*, 19(5), 588-601.
- Stahl, J. E. (2008). Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *PharmacoEconomics*, 26(2), 131-148.
- Stake, R. E. (2010). *Qualitative Research: Studying How Things Work*. Guilford Press.
- Stein, R. C., Dunn, J. A., Bartlett, J. M. S., Campbell, A. F., Marshall, A., Hall, P., ... OPTIMA Trial Management Group. (2016). OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 20(10), xxiii-xxix, 1-201.
- Stephenson, J. (1997). As discoveries unfold, a new urgency to bring genetic literacy to physicians. *JAMA*, 278(15), 1225-1226.
- Stones, C. R. (1979). Research: Toward a phenomenological praxis, 113-139.
- Stout, N. K., Rosenberg, M. A., Trentham-Dietz, A., Smith, M. A., Robinson, S. M., & Fryback, D. G. (2006). Retrospective cost-effectiveness analysis of screening mammography. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(11), 774-782.
- Strauss, A. L. (1987). *Qualitative Analysis for Social Scientists*. Cambridge University Press.

- Sullivan, D. F. (1971). A single index of mortality and morbidity. *HSMHA Health Reports*, 86(4), 347-354.
- Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F., Jaime Caro, J., Lee, K. M., Minchin, M., ... Shau, W.-Y. (2014). Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17(1), 5-14.
- Tashakkori, A., & Teddlie, C. (2010). *SAGE Handbook of Mixed Methods in Social & Behavioral Research*. SAGE.
- Taylor, S. J., & Bogdan, R. (1998). *Introduction to Qualitative Research Methods* (3 edition). Wiley.
- Teddlie, C. B., & Tashakkori, A. M. (2008). *Foundations of Mixed Methods Research: Integrating Quantitative and Qualitative*. Los Angeles: SAGE Publications, Inc.
- Theriault, R. L., Carlson, R. W., Allred, C., Anderson, B. O., Burstein, H. J., Edge, S. B., ... National Comprehensive Cancer Network. (2013). Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 11(7), 753-760; quiz 761.
- Thompson, C. J. (1997). Interpreting consumers: a hermeneutical framework for deriving marketing insights from the texts of consumers' consumption stories. *Journal of marketing research*, 438-455.
- Thompson, C. J., Locander, W. B., & Pollio, H. R. (1989). Putting consumer experience back into consumer research: The philosophy and method of existential-phenomenology. *Journal of consumer research*, 133-146.
- Thurston, V. C., Wales, P. S., Bell, M. A., Torbeck, L., & Brokaw, J. J. (2007). The current status of medical genetics instruction in US and Canadian medical schools. *Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges*, 82(5), 441-445.
- Torgerson, D., Donaldson, C., & Reid, D. (1996). Using economics to prioritize research: a case study of randomized trials for the prevention of hip fractures due to osteoporosis. *Journal of Health Services Research & Policy*, 1(3), 141-146.
- Toro, I. M. P. (2001). Aspectos a considerar en el análisis de los costos de la atención médica.
- Tosh, J. C., Wailoo, A. J., Scott, D. L., & Deighton, C. M. (2011). Cost-effectiveness of combination nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug strategies in patients with early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 38(8), 1593-1600.

- Townsend, J., & Buxton, M. (1997). Cost effectiveness scenario analysis for a proposed trial of hormone replacement therapy. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 39(3), 181-194.
- Towse, A. (2009). Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? Yes. *BMJ*, 338, b181.
- Trusheim, M. R., Berndt, E. R., & Douglas, F. L. (2007). Stratified medicine: Strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(4), 287-293.
- Tsai, K.-H., Huang, C.-T., & Tsai, M.-L. (2013). Reviews of market drivers of new product performance. *International Journal of Market Research*, 55(5), 719-738.
- Tsoi, B., O'Reilly, D., Jegathisawaran, J., Tarride, J.-E., Blackhouse, G., & Goeree, R. (2015). Systematic narrative review of decision frameworks to select the appropriate modelling approaches for health economic evaluations. *BMC Research Notes*, 8, 244.
- Tsoi, D. T., Inoue, M., Kelly, C. M., Verma, S., & Pritchard, K. I. (2010). Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist*, 15, 457-465.
- Ubel, P. A., Hirth, R. A., Chernew, M. E., & Fendrick, A. M. (2003). What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Archives of internal medicine*, 163(14), 1637-1641.
- Urban, G. L., & Hauser, J. R. (1993). *Design and Marketing Of New Products* (2 edition). Englewood Cliffs, N.J: Pearson.
- Urruticoechea, A., Smith, I. E., & Dowsett, M. (2005). Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(28), 7212-7220.
- Valle, R. S., King, M., & Halling, S. (1989). An Introduction to Existential-Phenomenological Thought in Psychology. En R. S. Valle & S. Halling (Eds.), *Existential-Phenomenological Perspectives in Psychology* (pp. 3-16). Springer US.
- Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Castilla, I., Valcárcel-Nazco, C., García-Pérez, L., Linertová, R., ... Serrano-Aguilar, P. (2016). On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value in Health*, 19(5), 558-566.
- Van Hout, B. A., Al, M. J., Gordon, G. S., & Rutten, F. F. H. (1994). Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Economics*, 3(5), 309-319.
- van Manen, M. (1990). *Researching Lived Experience: Human Science for an Action Sensitive Pedagogy* (2nd edition). State University of New York Press.

- Van Poznak, C., Somerfield, M. R., Bast, R. C., Cristofanilli, M., Goetz, M. P., Gonzalez-Angulo, A. M., ... Harris, L. N. (2015). Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 33(24), 2695-2704.
- Vanderlaan, B. F., Broder, M. S., Chang, E. Y., Oratz, R., & Bentley, T. G. K. (2011). Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *The American Journal of Managed Care*, 17(7), 455-464.
- Varmus, H. (2010). Ten Years On — The Human Genome and Medicine. *New England Journal of Medicine*, 362(21), 2028-2029.
- Vegter, S., Boersma, C., Rozenbaum, M., Wilffert, B., Navis, G. J., & Postma, M. J. (2008). Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics*, 26(7), 569–587.
- Velasco, M., & Rodríguez Monguió, R. (2009). Análisis coste-beneficio: metodología y utilidad en la toma de decisiones sanitarias. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 0(0).
- Ven, A. H. V. de, Ganco, M., & Hinings, C. R. (bob). (2013). Returning to the Frontier of Contingency Theory of Organizational and Institutional Designs. *Academy of Management Annals*, 7(1), 393-440.
- Venter, J. C. (2001). The Sequence of the Human Genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351.
- Vernon, J. A., Johnson, S. J., Hughen, W. K., & Trujillo, A. (2006). Economic and developmental considerations for pharmacogenomic technology. *Pharmacoeconomics*, 24(4), 335-343.
- Vilapriño, E., Rué, M., Marcos-Gragera, R., & Martínez-Alonso, M. (2009). Estimation of age- and stage-specific Catalan breast cancer survival functions using US and Catalan survival data. *BMC Cancer*, 9(1), 98.
- Villoria, S., & García, Á. C. (1993). El papel de la empresa en la competitividad. *Papeles de economía española*, (56), 363-378.
- Vinay, K., Abul, K. A., & Jon, C. A. (2014). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9e (Edición: 9). Elsevier.
- von Neumann, J., & Morgenstern, O. (1944). *Theory of Games and Economic Behavior* (Commemorative Edition). Princeton University Press.

- Wakker, P., & Tversky, A. (1993). An axiomatization of cumulative prospect theory. *Journal of risk and uncertainty*, 7(2), 147–175.
- Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., Evans, P., & Wyld, L. (2013). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 17(44), 1-302.
- Weaver, D. L., Ashikaga, T., Krag, D. N., Skelly, J. M., Anderson, S. J., Harlow, S. P., ... Wolmark, N. (2011). Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364(5), 412-421.
- Weinstein, M. C., O'Brien, B., Hornberger, J., Jackson, J., Johannesson, M., McCabe, C., & Luce, B. R. (2003). Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in Health*, 6(1), 9–17.
- Weinstein, M. C., & Stason, W. B. (1977). Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine*, 296(13), 716–721.
- Weinstein, M. C., Torrance, G., & McGuire, A. (2009). QALYs: the basics. *Value in health*, 12(s1), S5–S9.
- Weisberg, S. (2005). *Applied Linear Regression* (3 edition). Hoboken, N.J.: Wiley.
- Weiss, C. H. (1998). *Evaluation: methods for studying programs and policies*. Prentice Hall.
- Weiss, R. (1994). *Interviewing. Learning from Strangers: The Art and Method of Qualitative Interview Studies*. New York: The Free Press, 61–119.
- Weitzel, K. W., Aquilante, C. L., Johnson, S., Kisor, D. F., & Empey, P. E. (2016). Educational strategies to enable expansion of pharmacogenomics-based care. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 73(23), 1986-1998.
- Wertz, D. C. (1999). Patients' and professionals' views on autonomy, disability, and «discrimination»: results of a 36-nation survey. En T. A. Caulfield & B. Williams-Jones (Eds.), *The commercialization of genetics research: Ethical, Legal and Policy Issues*. (pp. 171-80). Kluwer Academic Publishers.
- Wicks, A. C., & Keevil, A. A. C. (2014). When Worlds Collide: Medicine, Business, the Affordable Care Act and the Future of Health Care in the U.S. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 42(4), 420-430.



- Wilkins-Haug, L., Hill, L. D., Power, M. L., Holzman, G. B., & Schulkin, J. (2000). Gynecologists' training, knowledge, and experiences in genetics: a survey. *Obstetrics and Gynecology*, 95(3), 421-424.
- Willekens, F. (2001). Gompertz in Context: The Gompertz and Related Distributions. In E. Tabeau, A. van den B. Jeths, & C. Heathcote (Eds.), *Forecasting Mortality in Developed Countries* (pp. 105-126). Springer Netherlands.
- Willemse, W. J., & Koppelaar, H. (2000). Knowledge Elicitation of Gompertz' Law of Mortality. *Scandinavian Actuarial Journal*, 2000(2), 168-179.
- Williams, A. (1974). The cost-benefit approach. *British Medical Bulletin*, 30(3), 252–256.
- Williams, I., Mclver, S., Moore, D., & Bryan, S. (2008). The use of economic evaluations in NHS decision-making: a review and empirical investigation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 12(7), iii, ix-x, 1-175.
- Wilson, H. S., & Hutchinson, S. A. (1991). Triangulation of qualitative methods: Heideggerian hermeneutics and grounded theory. *Qualitative Health Research*, 1(2), 263–276.
- Wong, W. B., Carlson, J. J., Thariani, R., & Veenstra, D. L. (2010). Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics*, 28(11), 1001–1013.
- World Health Organization. (1948). *Constitution of the World Health Organization*.
- Wright, G. E., Koornhof, P. G., Adeyemo, A. A., & Tiffin, N. (2013). Ethical and legal implications of whole genome and whole exome sequencing in African populations. *BMC Medical Ethics*, 14, 21.
- Wu, J.-H., & Wang, S.-C. (2005). What drives mobile commerce?: An empirical evaluation of the revised technology acceptance model. *Information & Management*, 42(5), 719-729.
- Wu, M. (2013). Towards a Stakeholder Perspective on Competitive Advantage. *International Journal of Business and Management*, 8(4), 20.
- Yamauchi, H., Nakagawa, C., Yamashige, S., Takei, H., Yagata, H., Yoshida, A., ... Nakamura, S. (2014a). Societal cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan. *BMC Health Services Research*, 14(1), 372.
- Yamauchi, H., Nakagawa, C., Yamashige, S., Takei, H., Yagata, H., Yoshida, A., ... Nakamura, S. (2014b). Societal cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay

in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan. *BMC Health Services Research*, 14, 372.

Zhu, W., Zeng, N., Wang, N., & others. (2010). Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and ROC analysis with practical SAS implementations. *NESUG proceedings: health care and life sciences*, Baltimore, Maryland, 1–9.

Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4), 561-577.

## 8. ANEXOS

---

*“No quería saber sólo el nombre de las cosas. Recuerdo que lo que realmente quería saber era cómo funcionaba todo.”*

*Elizabeth Blackburn*



## **ANEXO I. GUION-PRESENTACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN A LOS PARTICIPANTES.**

El desarrollo que la investigación ha experimentado en el campo de la genética molecular ha permitido la posibilidad de apertura de nuevos campos en el área de la salud. Estas oportunidades han comenzado a ser desarrolladas por parte de la industria en dos grandes sectores, la farmacogenética y los marcadores genéticos con función diagnóstica. Pero a pesar de las aparentes grandes potencialidades ofrecidas por la tecnología su acceso a las carteras de servicios de los sistemas sanitarios está siendo muy tímido.

El objetivo del proyecto de tesis es doble, por una parte, frente a la hipótesis de la existencia de una barrera para el acceso de los marcadores genéticos al mercado sanitario, ofrecer una herramienta empresarial que ayude a la introducción en el mercado de este tipo de tecnologías.

Por otra parte configurar una línea de investigación sobre las dificultades con las que se encuentran las tecnologías sanitarias para acceder al mercado. Así como las peculiaridades que presentan en función de las características de dicha tecnología. Pudiendo generar herramientas para favorecer las condiciones de admisión de dichas tecnologías en el mercado sanitario.

Dentro del proyecto, el objetivo del presente estudio es explorar las barreras con las que se encuentran las tecnologías sanitarias en el proceso de acceso al mercado sanitario. En concreto las tecnologías basadas en técnicas genéticas. Estimando las percepciones sobre las diferentes barreras que pueden existir por parte de los diferentes *stakeholders*: investigadores, industria, sanitarios y administración.

Para ello definiremos marcadores genéticos como un segmento de DNA con una unidad física identificable (*locus*) y cuya herencia se puede rastrear. Pudiendo ser un gen, una sección de un gen o una sección de DNA sin función conocida. Los objetivos de la identificación de estos marcadores o test genéticos a aquellos que cumplan alguna de las siguientes funciones:

- a) Test exploratorio: test individuales efectuados a niños o adultos pertenecientes a un grupo de población sin signos de enfermedad.
- b) Test diagnósticos, test para la identificación de una enfermedad o para la confirmación de una sintomatología clínica.
- c) Test portador, test para la identificación de un portador de una enfermedad transmitida por herencia genética que no afecta a la persona portadora pero si lo hace a sus descendientes.
- d) Farmacogenética, estudio de variaciones de secuencias de DNA inter-individuos en referencia a respuestas a fármacos, en términos de efectividad o respuestas adversas. Esta variación de respuesta puede deberse a herencia en mutaciones de

enzimas implicadas en la absorción metabolización, distribución o excreción del fármaco. (Pinto-Basto et al., 2010).

Dentro de la identificación de mutaciones dentro de estos marcadores pueden determinar una enfermedad, pudiendo distinguir entre mono-génicas o poli-génicas (dentro las oligogénicas). Así como pudiendo identificar mutaciones de uno o varios nucleótidos, polimorfismos de nucleótido simple (SNP), polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) o polimorfismos en el número de repetición en tándem (VNTR).

A lo largo de la entrevista se tratará de conocer la situación, presente y futura, de la tecnología respecto al mercado sanitario desde el punto de vista del interlocutor. Así como el desarrollo que se está llevando a cabo por parte de la industria y el sector investigador. También se pretende conocer los retos a los que debe hacer frente la tecnología desde un punto de vista de mercado global y las necesidades respecto a los organismos reguladores para que se dé un buen desarrollo de la tecnología.

## **ANEXO II. ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD (APLICADO EN LOS CASOS REQUERIDOS).**

### **ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD**

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

#### **REUNIDOS**

De una parte D. \_\_\_\_\_, con D.N.I. \_\_\_\_\_, actuando en su propio nombre y derecho, en calidad de entrevistado.

De otra parte D. OLIVER IBARRONDO OLAGÜENAGA, con D.N.I. 30.668.401V, actuando en su propio y derecho, en calidad de entrevistador.

Los firmantes en la representación que ostentan declaran formalizar este documento y, al efecto,

#### **EXPONEN**

Anexo I. El entrevistado está dispuesto a facilitar información y opiniones a lo largo de la entrevista realizada bajo requisitos de confidencialidad.

Anexo II. El mantenimiento de esta información como confidencial y secreta es del máximo interés para las partes, por lo que manifiestan su voluntad de suscribir este acuerdo con el fin de establecer las normas para el tratamiento de la información.

Por lo expuesto, las partes proceden a la formalización del Acuerdo con sujeción a las siguientes:

#### **CLAUSULAS**

I. Se entiende como "Información confidencial" toda aquella que sea suministrada por el entrevistado.

- II. El entrevistador custodiará con la debida diligencia las posibles grabaciones de audio realizadas y adoptará todas las medidas que resulten necesarias para la guarda de la autoría de las informaciones confidenciales emitidas por el entrevistado.
- III. El entrevistador se compromete a mantener en la más estricta confidencialidad y no revelar cualquier información Confidencial, ni total ni parcial, en cualquier formato, salvo con el previo consentimiento expreso del entrevistado.
- Las obligaciones estipuladas en este acuerdo no serán de aplicación respecto de cualquier información que cumpla alguna de las siguientes condiciones:
- Que sea de dominio público a la fecha de recepción de la información o que posteriormente a la entrevista se convierta en información de dominio público por medios ajenos a la intervención del entrevistador.
  - Que la información recibida proceda de un tercero que no exige secreto.
  - Que el entrevistador tenga evidencia de que conoce previamente la información recibida.
- IV. El presente acuerdo entrará en vigor el día de la fecha de su firma y regirá durante un período de cinco años a contar desde la recepción de la información.
- V. Este acuerdo solo podrá ser modificado mediante documento escrito con el consentimiento expreso de las partes.
- VI. Las partes se someten expresamente a los Juzgados y Tribunales de Bergara, con renuncia expresa a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles. El presente Acuerdo se interpretará de conformidad con el orden jurisdiccional civil para conocer de cualquier controversia en relación con la interpretación, preparación, adjudicación, efectos, cumplimiento y extinción del contrato que no pueda dirimirse por mutuo acuerdo de las partes.

Y en prueba de conformidad con cuanto antecede, firman este Contrato por duplicado y a un solo efecto, en lugar y fecha arriba indicados.

Entrevistado

Entrevistador

D. / D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_

D. OLIVER IBARRONDO OLAGÜENAGA



## **ANEXO III. PROTOCOLO COMPLETO DE PREGUNTAS PARA GUIAR LA ENTREVISTA SEMI-ESTRUCTURADA.**

### **1. Calentamiento – ¿Cuál es su nombre?**

- 1.1. ¿Cuál es su formación?
- 1.2. ¿Cuál ha sido su trayectoria profesional?
- 1.3. ¿Cuál es su cargo en la organización a la que pertenece?
- 1.4. ¿Qué relación tiene con las tecnologías sanitarias?
- 1.5. ¿Tiene alguna relación con las tecnologías genéticas? ¿Las conoce?

#### *Auxiliar. Relación*

- 1.5.1. ¿En concreto con los marcadores genéticos con función diagnóstica o asociados a fármacos?
- 1.5.2. ¿Qué productos desarrolla relacionados con las tecnologías sanitarias?
- 1.5.3. ¿En concreto con los marcadores genéticos con función diagnóstica o asociados a fármacos?
- 1.5.4. ¿Qué tecnologías relacionadas con los marcadores genéticos con función diagnóstica o asociados a fármacos utiliza o podría utilizar en su práctica profesional?

### **2. Diferencias entre tecnologías**

- 2.1. ¿Cree que todas las tecnologías sanitarias tienen igual consideración? ¿Por qué? ¿Hay algunas mejor consideradas que otras? ¿Y las genéticas?

#### *Auxiliar. Diferentes*

- 2.1.1. ¿Por qué cree que se produce ésta desigualdad entre tecnologías?
- 2.1.2. ¿Se considera a algún grupo de tecnologías más importante que a otras? ¿Por qué?

#### *Iguales*

- 2.1.3. ¿Por qué cree que se produce ésta dificultad para su implantación?
- 2.1.4. ¿Por qué no tiene la misma implantación que otro tipo de tecnologías sanitarias?
- 2.2. ¿Considera que para acceder al mercado todas las tecnologías tienen que superar los mismos requisitos, problemas? ¿Son mayores? ¿Son diferentes? ¿Podría indicar ejemplos de esos requisitos?

#### *Auxiliar.*

- 2.2.1. ¿Por qué cree que se producen estos problemas que los diferencian?
- 2.2.2. ¿Cómo se podrían superar?
  - 2.2.2.1. ¿Son relevantes las diferencias para el desarrollo de las tecnologías?

- 2.2.2.2.** ¿Cree que las estrategias para competir en el mercado cambian en función del tipo de tecnología que se trate?, (por ejemplo frente a los fármacos)

*Auxiliar.*

- 2.3.** ¿Cuáles considera que son los elementos que pueden dificultar el mayor desarrollo de la tecnología acorde con el potencial teórico de la tecnología genómica? ¿Podría señalar algún ejemplo de alguna tecnología concreta?

- 2.3.1.** En el caso de los marcadores genéticos el potencial parece constatado, ¿porque el sistema sanitario en su conjunto es tan reacio a su implantación?

Razones:

- 2.3.1.1.** ¿Pueden existir razones desde el punto de vista de la investigación? (condicional)

- 2.3.1.2.** ¿Desde el punto de vista de los médicos? (condicional)

- 2.3.1.3.** ¿Desde el punto de vista de la administración sanitaria? (condicional)

- 2.3.1.4.** ¿Desde el punto de vista de la industria? (condicional)

### **3. Conocimiento científico**

- 3.1.** El conocimiento científico plantea lagunas que hay que seguir investigando, ¿cómo considera que estas lagunas afectan a la aplicación clínica de las tecnologías sanitarias?, ¿y las genéticas?

*Auxiliar.*

- 3.1.1.** ¿En qué tipo de aplicaciones se concreta?

- 3.1.2.** ¿Afecta respecto a tecnologías presentes o a las futuras?

- 3.1.3.** ¿La sanidad está aceptando la cantidad de posibilidades que la investigación ofrece en la práctica clínica?

- 3.1.3.1.** ¿Espera a que se solventen las dudas?

- 3.1.4.** ¿La medicina personalizada comienza a ser una realidad en la prestación sanitaria?

- 3.1.4.1.** ¿Solo se aplica en la investigación sanitaria?

- 3.1.5.** ¿Cómo describiría la velocidad de generación de conocimientos por parte de la investigación científica?

- 3.1.5.1.** ¿Y respecto al caso del nuevo conocimiento, se produce su transferencia al mercado por parte de la industria?

- 3.1.6.** ¿La industria es capaz de desarrollar el mercado para explotar todas las posibilidades que ofrece la investigación?

- 3.1.7.** En función de la velocidad de creación de conocimiento, ¿considera que puede desarrollarse un mercado rentable para la industria, la sanidad, la sociedad?

- 3.2.** ¿Hasta qué punto está siendo transferido el conocimiento generado desde la investigación a la práctica clínica? ¿Podría indicar ejemplos de esta transferencia de conocimiento?

*Auxiliar.*

- 3.2.1.** ¿Existen problemas para la transferencia?

- 3.2.2. ¿Cómo se puede solventar esta cuestión?
- 3.2.3. ¿Existe más transferencia en el caso de enfermedades relacionadas con alteraciones mononucleotídicas?
  - 3.2.3.1. ¿Existe más relación con alteraciones génicas complejas?
- 3.2.4. ¿La transferencia diferencial es un problema para la práctica clínica diaria?
- 3.2.5. ¿El incremento y consolidación de la transferencia de conocimiento puede impulsar el desarrollo del mercado?
- 3.2.6. ¿Los marcadores asociados a fármacos tienen los mismos problemas que en los diagnósticos?
- 3.3. ¿De qué forma transfiere la industria el conocimiento al mercado? ¿Cómo describiría el tiempo de transferencia?
- 3.4. ¿Depende el desarrollo de los productos genómicos de su función? (screening, diagnóstico, portador, farmacogenética)
  - Auxiliar.*
  - 3.4.1. ¿En qué sentido condiciona el desarrollo?
  - 3.4.2. ¿En qué sentido condiciona el desarrollo?
- 4. **Disposición de los profesionales hacia la tecnología genética**
  - 4.1. ¿Qué tipo de aplicaciones considera que tienen mayor transferencia al campo clínico?
    - ¿Por qué?
  - 4.2. Desde su punto de vista, ¿cree que las tecnologías genómicas se están transfiriendo al campo clínico?
    - Auxiliar.*
    - 4.2.1. ¿Qué uso se les da a las tecnologías introducidas? (como prueba confirmatoria, como una prueba analítica más dentro de la diagnosis,...)
      - 4.2.1.1. ¿Por qué no se le da más peso cuando podría ser una prueba confirmatoria frente a otras pruebas diagnósticas?
      - 4.2.1.2. ¿Podrían tener entidad diagnóstica propia? ¿Por qué?
    - 4.2.2. En el caso de las pruebas asociadas a fármacos, ¿se están utilizando?
      - 4.2.2.1. ¿Se recurre a fármacos sustitutos sin usar pruebas genómicas?
      - 4.2.2.2. ¿Ocurre en todas las disciplinas médicas?
      - 4.2.2.3. ¿Ocurre en los nuevos fármacos? ¿Y en los fármacos existentes?
  - 4.3. ¿Cómo considera que el cuerpo médico incorpora a su trabajo el uso de nuevas tecnologías sanitarias? ¿Cómo considera que podría ocurrir en el caso de la genómica?
    - 4.3.1. ¿Cómo se ha producido el proceso de incorporación?
    - 4.3.2. En caso negativo, ¿por qué no han incorporado las tecnologías genómicas?
    - 4.3.3. ¿Podría indicar ejemplos sobre la carencia de incorporación?
      - Auxiliar.*
    - 4.3.4. ¿De qué depende el uso de una tecnología con una función concreta?
      - 4.3.4.1. ¿Cómo determinan la potencialidad de una tecnología genómica?

- 4.3.5.** ¿Sería posible el mayor desarrollo de otras potencialidades?
- 4.3.5.1.** ¿De qué dependería?
- 4.4.** ¿Existen diferencias entre disciplinas médicas respecto a la incorporación de las tecnologías sanitarias? ¿Qué elementos pueden indicar esta diferencia?
- Auxiliar.*
- 4.4.1.** ¿Las tecnologías genéticas las utilizan con normalidad como podrían pedir un antibiograma o se reservan para momentos puntuales?
- Si existen diferencias:*
- 4.4.1.1.** ¿Por qué hay especialidades más reacias a trabajar con técnicas de este tipo?
- 4.4.1.2.** ¿Puede suponer esto un desarrollo diferencial del potencial de la tecnología?
- 4.4.1.3.** ¿Hace perder eso oportunidades a la sanidad?
- 4.4.2.** ¿Se ha notado en el presupuesto? (usar la pregunta en función del entrevistado)
- 4.4.3.** ¿Las dificultades para la incorporación de las tecnologías genéticas dependen de las personas que trabajan en una disciplina?
- 4.4.3.1.** En caso afirmativo, ¿por qué considera que las personas condicionan la incorporación de las tecnologías genéticas frente a otros elementos?
- 4.5.** La formación de los profesionales ha tenido que profundizar en el caso de la disciplina molecular, ¿percibe que ha producido un cambio en la formación de los clínicos a lo largo de las diferentes promociones forzado por el cambio tecnológico?
- SI*
- 4.5.1.** ¿Qué cambios se han producido?
- NO*
- 4.5.2.** ¿Existen resistencias para la incorporación del área de conocimiento genético?
- 4.5.3.** ¿Cómo percibe la formación en biología molecular de los profesionales veteranos?
- 4.5.3.1.** ¿Considera que existen resistencias para la incorporación de este nuevo conocimiento?
- Auxiliar.*
- 4.5.4.** El tener formación sobre el campo de la genética molecular ¿favorece el uso de la tecnología?
- 4.5.5.** La necesidad de formación específica se pide a los facultativos, pero ¿a quién más hay que implicar? (técnicos, personal auxiliar, etc...) ¿Por qué?
- 4.5.6.** ¿La velocidad de desarrollo de la tecnología y la formación y cambio de manera de entender la medicina esta acompasado?
- 4.5.6.1.** ¿Qué problemas observa para la diferencia de ritmos?
- 4.6.** ¿Las lagunas en el conocimiento de los profesionales sobre ámbitos tecnológicos como la biología molecular afectan al uso de nuevas tecnologías sanitarias?
-

- 4.6.1.** ¿Puede ser una barrera para el desarrollo del mercado de las tecnologías genómicas?
- 4.7.** En la práctica diaria, ¿qué tipo de profesionales se ven más afectados por los cambios tecnológicos?
- Auxiliar.*
- 4.7.1.** De los profesionales que tienen contacto, ¿quiénes tienen capacidad decisora sobre la tecnología genómica?
- 4.7.2.** ¿Qué profesionales requieren mayor conocimiento técnico sobre la tecnología?
- 4.7.2.1.** ¿Cómo son las relaciones entre las diferentes áreas de servicio, los diferentes laboratorios (clínico, micro, enfermedad), respecto al uso de las tecnologías genómicas?
- 4.7.2.2.** ¿Existen luchas para mantener la exclusividad del uso de una tecnología?
- 4.8.** ¿Quién facilita la incorporación de la tecnología al sistema sanitario? ¿Qué papel juega la administración respecto a la incorporación de nuevas tecnologías?
- Auxiliar.*
- 4.8.1.** ¿Qué otros agentes puede ayudar a la introducción de una tecnología?
- 4.8.2.** ¿Los decisores siempre se condicionan por razones técnicas?
- 4.8.2.1.** ¿Pueden influir razones de otra índole?
- 4.9.** ¿Cómo contempla el sistema sanitario la externalización de los servicios tecnológicos sanitarios?
- 4.9.1.** ¿Es posible el *outsourcing* de los servicios?
- 4.9.2.** ¿Qué razones conducirían a la externalización?
- 4.9.3.** ¿Podría mejorar la atención al paciente?
- 4.9.4.** ¿Y la implantación de nuevas tecnologías?
- Auxiliar.*
- 4.9.5.** ¿Todas las pruebas diagnósticas deben ser analizadas dentro del centro hospitalario? ¿Por qué?
- 4.9.6.** ¿El *outsourcing* puede ayudar a que las tecnologías genéticas sean más utilizadas por los profesionales de la medicina?
- 5. Normativa de acceso de las tecnologías**
- 5.1.** ¿La inexistencia de una regulación específica relativa al control del acceso al mercado de las tecnologías no farmacéuticas puede afectar a la incorporación al mercado de las tecnologías? ¿Y las tecnologías moleculares como las genómicas? ¿En qué sentido? ¿Podría indicar ejemplos sobre el beneficio / impedimento?
- Auxiliar.*
- 5.1.1.** ¿Cree que una regulación indicando "como y cuando" se acepta una tecnología ayuda la aceptación de una tecnología?
- 5.1.2.** ¿Cómo se adopta una tecnología por parte de un centro?
- 5.1.2.1.** ¿Y en el caso de los marcadores genéticos diagnósticos?
-

- 5.1.3.** ¿Existen alternativas de incorporación de tecnologías no permitidas?
    - 5.1.3.1.** ¿Cómo se llevaría a cabo?
  - 5.2.** ¿Qué aspectos de la normativa que regula la incorporación de las tecnologías genómicas al mercado deberían ser modificadas?  
*Auxiliar.*
    - 5.2.1.** ¿Qué rango de norma deberían utilizarse?
      - 5.2.1.1.** ¿Serían suficientes acuerdos sectoriales sin rango de ley?
    - 5.2.2.** ¿Hasta qué punto es necesario conocer su efectividad técnica?
    - 5.2.3.** ¿Y las valoraciones económicas?
    - 5.2.4.** En el caso de las tecnologías genéticas ¿debería ser igual o se necesitarían más requisitos?
  - 5.3.** ¿Qué efectos produce la independencia de los centros sanitarios para adoptar diferentes tecnologías?  
*Auxiliar.*
    - 5.3.1.** ¿Ayudarían procedimientos centralizados similares a los aplicados a las tecnologías farmacéuticas?
    - 5.3.2.** ¿La independencia es más efectiva para desarrollar el mercado?
      - 5.3.2.1.** ¿Y en el caso concreto de las tecnologías genéticas?
  - 5.4.** ¿Qué diferencia existe entre la regulación del precio de los fármacos y las tecnologías no farmacéuticas?
    - 5.4.1.** ¿Puede ayudar al desarrollo de la tecnología genómica la regulación del precio? ¿En qué sentido?
- 6. Estudios evaluativos por parte de las empresas**
- 6.1.** ¿Cómo considera las evaluaciones económicas sobre las tecnologías sanitarias?
    - 6.1.1.** ¿Y sobre las tecnologías genómicas?  
*MAL:*
      - 6.1.1.1.** ¿Por qué?
      - 6.1.1.2.** ¿Cómo valoraría una tecnología?, ¿con que criterios?  
*BIEN:*
      - 6.1.1.3.** ¿Qué peso deberían tener los resultados de las evaluaciones económicas sobre las decisiones para la incorporación de una tecnología sanitaria?
      - 6.1.1.4.** ¿En qué términos deberían expresarse los resultados de las evaluaciones económicas? (En términos de salud o monetarios)  
  
*Auxiliar.*
        - 6.1.1.5.** ¿Qué tipo de información recogería?
        - 6.1.1.6.** ¿La información coste-efectividad es tenida en cuenta a la hora de tomar decisiones para incorporar una tecnología?
          - 6.1.1.6.1.** ¿Qué peso se le otorga frente a otro tipo de elementos?
          - 6.1.1.6.2.** ¿Cuáles son los otros elementos más valorados?

- 6.1.1.6.3. ¿Sería interesante a la hora de valorar los marcadores genéticos?
- 6.1.2. En la valoración de una tecnología ¿Cómo valoraría los resultados para realizar una evaluación?
  - 6.1.2.1. ¿En términos de salud o monetarios?
  - 6.1.2.2. ¿Le parece relevante valorar los efectos sociales?
- 6.1.3. ¿Le parecen relevantes los modelos predictivos para deducir resultados?
- 6.1.4. ¿Cree que los beneficios deben ser medidos respecto al presupuesto actual o con visión de futuro?
- 6.1.5. ¿Son fáciles de medir los resultados de una tecnología?
- 6.1.6. ¿En que se basan para medirlos?
- 6.2. ¿Le parecen relevantes los modelos predictivos para deducir resultados?
- 6.3. ¿Cómo considera que debe realizarse el seguimiento de los beneficios de las tecnologías sanitarias?
  - 6.3.1. ¿A lo largo de qué períodos de tiempo? (períodos cortos, medio o largos)
  - 6.3.2. ¿Cómo considera que deben relacionarse los resultados de las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias con el presupuesto sanitario?
  - 6.3.3. ¿Cómo considera que se pueden medir los resultados de las tecnologías genómicas?
- 6.4. ¿Cuál considera que es la actitud de la industria frente a las evaluaciones económicas?
  - 6.4.1. ¿Está la industria desarrollando estudios por motu-propio sobre tecnologías no farmacéuticas?  
*Auxiliar.*
    - 6.4.1.1. ¿Cómo cree que afectan los costes de una evaluación al beneficio comercial obtenido?
    - 6.4.1.2. En función de la tecnología que se evalúe, ¿el factor tiempo puede ser un elemento que retraiga a las empresas a realizar este tipo de evaluaciones? ¿Por qué?
    - 6.4.1.3. ¿Qué otros elementos están impidiendo que no se use una herramienta que a priori puede ayudar al mercado?
    - 6.4.1.4. ¿La evaluación diseñada en función de las características de la tecnología podría ayudar a las empresas a emprender programas de evaluación?
  - 6.4.2. **Pregunta que quiero contestar:** ¿Los tipos de estudios a realizar deben ser específicos en función del tipo de tecnología a evaluar para su lanzamiento al mercado?
- 6.5. ¿Todas las tecnologías deberían seguir el mismo modelo de evaluación o debería adaptarse en función de las características de la tecnología?
  - 6.5.1. ¿Cómo considera que deberían ser los modelos de evaluación de las tecnologías no farmacéuticas?

- 6.5.2. ¿Debe adaptarse en función de las características de la tecnología? (Ej. un stent, molecular, prótesis...)
- 6.5.3. ¿Las características de una tecnología pueden condicionar el tipo de evaluación económica?  
*Auxiliar.* Evaluación no condicionada
- 6.5.4. ¿Qué elementos o técnicas debería recoger la evaluación?
- 6.5.5. En el caso concreto de los marcadores genéticos ¿qué aspectos son relevantes para evaluarlos de cara al mercado sanitario?
- 6.5.6. ¿La industria debería tenerlos en consideración?

## 7. Mercados

- 7.1. ¿Cómo considera que deben ser lanzados los productos con las características de las tecnologías genómicas, basadas en el DNA? (globalmente, discretamente...)
    - 7.1.1. ¿Cómo se deberían tratar las diferencias poblacionales?  
*Auxiliar.*
    - 7.1.2. ¿Obliga eso a abordar los mercados de modo simultáneo a nivel global?
    - 7.1.3. ¿Puede ser eso un impedimento para el desarrollo de la tecnología?
      - 7.1.3.1. ¿Qué tipo de problemas puede generar para la empresa?
  - 7.2. ¿Influyen unos mercados unos sobre otros para que la introducción de una tecnología tenga éxito?
    - 7.2.1. En caso afirmativo, ¿cómo se produce la influencia de unos mercados sobre otros?  
*Auxiliar.*
      - 7.2.1.1. Si una tecnología entra en un mercado, ¿en qué sentido es esto un argumento para acceder a otros mercados?
      - 7.2.1.2. ¿Depende el tipo de mercados en los que se desarrolle?
      - 7.2.1.3. ¿La experiencia en un mercado es un elemento de valoración? ¿Por qué?
      - 7.2.1.4. ¿Influye el acceso previo en el sector público o privado para el desarrollo en el mercado de la tecnología?
  - 7.3. ¿Cómo cree que afectarían los protocolos de evaluación normalizados de las tecnologías para su acceso al mercado? (como ocurre con las industrias farmacéuticas que se regulan por la EMA o FDA)  
*Auxiliar.*
    - 7.3.1. Durante la toma de decisiones ¿se consideran elementos comunes a nivel global (FDA, EMA)?
      - 7.3.1.1. ¿Qué peso tienen?
    - 7.3.2. ¿Herramientas como el dossier de valor podrían ser útiles?
  - 7.4. ¿Cómo observa el presente y el futuro del mercado para los marcadores genéticos?
    - 7.4.1. ¿En qué momento se encuentra el mercado de las tecnologías genómicas? (en un momento incipiente, en un mercado desarrollado,...)
-



## **8. Inversión empresarial**

**8.1.** ¿Cuál considera que es el driver para que la industria desarrolle tecnologías sanitarias? ¿Y en concreto las genómicas? (función clínica de la tecnología, oportunidad de mercado, oportunidad de alianza empresarial...)

*Auxiliar.*

**8.1.1.** ¿Cree que la industria invierte de modo general atendiendo a todas las potencialidades técnicas o existen áreas menos desarrolladas?

**8.1.1.1.** ¿Los marcadores asociados a fármaco tienen un trato diferente a la hora de invertir?

**8.1.2.** ¿Por qué se está dando este desarrollo diferente?

*Razones:*

**8.1.2.1.** ¿La respuesta del mercado puede ser una razón?

**8.1.2.2.** ¿El desarrollo del conocimiento desigual en diferentes áreas es una razón para no avanzar de modo homogéneo?

**8.1.3.** ¿Cómo cree que afecta el volumen de inversión en una evaluación de un proyecto de desarrollo tecnológico de la empresa?

**8.1.3.1.** ¿La inversión influye en la apuesta por el mercado?

**8.2.** ¿Considera que existen posibilidades para recuperar la inversión realizada en marcadores genéticos por parte de las empresas? ¿Por qué?

*Auxiliar.*

**8.2.1.** ¿Cómo se produce la recuperación de las inversiones? (en tiempo, en función de la tecnología)

**8.2.1.1.** ¿A corto, medio, largo plazo?

**8.2.1.2.** ¿En todas las tecnologías o depende?

**8.2.2.** ¿La vida de las patentes permite la recuperación de las inversiones?

**8.2.2.1.** ¿La velocidad de producción de conocimiento hace que no se pueda recuperar la inversión por tener competidores mejores en el mercado antes de expirar la vida de la patente?

**8.2.2.2.** ¿Entonces la vida de la patente más que ayudar al desarrollo de la tecnología, solo palía la inversión?

**8.3.** ¿Qué incertidumbres cree que condicionan la inversión de la empresa para realizar inversiones en tecnologías genéticas? (coste, rentabilidad...)

*Auxiliar.*

**8.3.1.** ¿El volumen de la inversión es una inversión relevante en el escenario económico actual?

**8.3.2.** ¿La incertidumbre sobre la recuperación de la inversión debido al mercado existente es importante?

**8.3.3.** ¿Las perspectivas de futuro del mercado favorecen la inversión?

**8.4.** ¿Qué opina de los contratos de responsabilidad compartida para el desarrollo de tecnologías genómicas?

**8.4.1.** ¿Le resultan interesantes?

**8.4.2.** ¿Le resultan viables?

*Auxiliar.*

**8.4.3.** ¿Y su aplicación a las tecnologías genéticas?

**8.4.4.** ¿La administración estaría dispuesta a asumir el riesgo junto a la empresa si existe un beneficio real?

**8.4.4.1.** Frente a estas opciones de inversión, ¿Quién plantea más problemas, la administración o la empresa?

**8.4.5.** ¿Cómo cree que afectaría el control del riesgo sobre la moderación de los precios para la recuperación de la inversión?

**9. Precio**

**9.1.** ¿Qué criterio cree que utiliza la industria para la definición de los precios? (financieros, sanitarios...)

**9.1.1.** ¿Considera que la determinación del precio puede seguir criterios de criterios coste-efectividad? ¿Por qué?

**9.1.2.** ¿Y criterios de recuperación de la inversión? ¿Por qué?

*Auxiliar.*

**9.1.3.** ¿Qué tiempo y criterios considera que se evalúan para determinar el precio de mercado?

**9.1.4.** ¿Cree que los criterios actuales deben modificarse en el futuro? ¿Por qué?

**10. Crisis / Situación económica**

**10.1.** ¿Cómo considera que influye la crisis sobre las inversiones sanitarias?

*Auxiliar.*

**10.1.1.** ¿Y el efecto sobre la tecnología genética?

**10.1.2.** ¿Se han bloqueado las inversiones en tecnología? ¿Qué criterios se usan para la toma de decisiones?

**10.1.3.** ¿Se está primando el rendimiento coste-beneficio de las tecnologías?

**10.1.4.** ¿Se está primando el rendimiento coste-efectividad de las tecnologías?

**10.2.** ¿Cómo cree que ha afectado la crisis a las desinversiones de la tecnología no farmacéutica?

## ANEXO IV. AUTORIZACIÓN DEL CEIC PARA LLEVAR A CABO EL ESTUDIO RETROSPECTIVO.



### DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI (CEIC-E)

D<sup>a</sup>. María Rodríguez Velasco como Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

#### CERTIFICA

Que este Comité, en cumplimiento de las exigencias de Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos y resto de principios éticos y legales actualmente exigidos, ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Título: "Impacto en la decisión de tratamiento complementario del cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo, en estadio precoz (T1-2N0/1m1) y evaluación económica (Estudio coste-efectividad y análisis del impacto presupuestario) del uso del test multigenico Recurrence Score – Oncotype DX® en Onkologikoa y los Hospitales Universitarios Araba, Basurto y Donostia", Código Interno: P12015185

Versión del Protocolo:  
Versión 1.0:11-11-2015

Versión Hoja Información al Paciente y Consentimiento Informado:  
GENERAL / Versión 1.0: 01/09/12

Y que este Comité reunido el día 16/12/2015 (recogido en acta 12/2015) ha decidido emitir **Dictamen Favorable** a que dicho ensayo sea realizado en:

- Purificación Martínez del Prado *Hospital Universitario Basurto*
- Isabel Alvarez *Hospital Universitario Donostia*
- Severina Domínguez *Hospital Universitario de Araba*
- Javier Mar Medina *Hospital Comarcal del Alto Deba*
- Arrate Plazaola *Instituto Oncológico*

Lo que firmo en Vitoria, a 28 de diciembre de 2015

Fdo:

SECRETARÍA DE ESTADO  
DEPARTAMENTO DE SALUD

28 DIC 2015

María Rodríguez Velasco  
Secretaría del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

**Nota:** Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un informe de seguimiento anual y el informe final que incluye los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIC-E:

<https://apps.euskadi.eus/85-p4tem02/es/contenidos/informacion/soc-proyectos-investigacion/es-organizaciones-investigacion.html>



## **ANEXO V. DETERMINACIÓN DE COSTES UNITARIOS.**

### **Anexo V.1. ESTIMACIÓN DE COSTES UNITARIOS DE LAS QUIMIOTERAPIAS.**

El coste unitario de cada quimioterapia fue calculado en función a todos los elementos que tomaban parte para la administración del tratamiento. Así, el coste total de la quimioterapia estaba constituido por la suma de los costes del coctel de fármacos que constituyen el régimen específico, los costes de preparación del servicio de farmacia hospitalaria y costes de hospital de día médico requeridos para su administración. Además los costes de la quimioterapia incluyen las consultas y pruebas médicas previas a comenzar la quimioterapia, las revisiones durante los ciclos quimioterápicos y las pruebas finales para determinar la toxicidad y efectos adversos derivados. Las características clínicas de las pacientes aconsejan en algunos casos la utilización de catéteres venosos centrales (CVC), los más utilizados en los centros hospitalarios participantes el catéter central por vía periférica (PICC) y el puerto de acceso venoso (port-cath o reservorio). La práctica clínica para la administración de la quimioterapia en estos centros no presenta un criterio estandarizado sobre el uso de CVCs y diferencia la utilización de cada tipo en función de las características del paciente y las preferencias del equipo clínico. Por lo tanto, para el cálculo del coste de las quimioterapias no se estimó la carga del CVC ya que podría suponer un incremento del 1% del coste de las quimioterapias en algunos de los casos. Finalmente, el análisis de costes de los regímenes quimioterápicos estimó los costes estructurales derivados de las infraestructuras hospitalarias en las que se ofrece el tratamiento a los pacientes. El cálculo de los costes se estimó con arreglo a los datos logrados por el sistema de contabilidad analítica de Osakidetza y atendiendo al ejercicio 2014 y el sistema de clasificación de grupos diagnósticos relacionados (GDR).

El cálculo de los cocteles de fármacos debe tener una mención especial. La cantidad de fármaco que debe ser administrado queda determinada en función de la superficie corporal del paciente que para el cálculo de costes se determinó con una superficie media de 1,6 m<sup>2</sup>. Al mismo tiempo, la presentación con la que los fármacos son comercializados es diversa. Si bien el principio de reducción de costes dictaminaría una minimización de costes sin atender a otras cuestiones, el cálculo del número de viales requeridos para el tratamiento de los pacientes tuvo en cuenta dos cuestiones: los viales utilizados solo pueden ser destinados a un paciente y el uso del mínimo número de viales posible. Los regímenes son específicos para cada paciente por lo que se estimó que la utilización específica del contenido de los viales para cada paciente y día de tratamiento, sin considerar la posibilidad de almacenamiento ni reutilización. Además, los fármacos utilizados en quimioterapia presentan altos riesgos citotóxicos y su manipulación implica altos riesgos laborales. El objetivo práctico de minimizar los riesgos derivados de la preparación en farmacia condujo a forzar esta doble condición para estimar el número de viales en el cálculo del coste unitario de cada régimen quimioterápico.

Anexos.

La Tabla de Anexos 1 establece la relación de los costes por cada vial de fármaco utilizado en la determinación de los diferentes cocteles de las quimioterapias. Por su parte, la Tabla de Anexos 2 establece el resumen del número de unidades de coste en el que incurre cada régimen. Finalmente, la Tabla de Anexos 3 los costes unitarios del conjunto de regímenes considerados.

<b>Quimioterápico</b>	<b>Cantidad vial</b>	<b>Coste vial (€)*</b>
Fluorouracilo	250 mg	1,45 €
Fluorouracilo	5000 mg	10,78 €
Docetaxel	20 mg	3,54 €
Docetaxel	80 mg	14,13 €
Docetaxel	140 mg	24,73 €
Ciclofosfamida	200 mg	2,51 €
Ciclofosfamida	1000 mg	10,00 €
Adriamicina	10 mg	2,01 €
Adriamicina	50 mg	6,50 €
Adriamicina	200 mg	25,30 €
Paclitaxel	30 mg	2,18 €
Paclitaxel	100 mg	7,23 €
Paclitaxel	300 mg	13,57 €
Epirubicina	10 mg	1,87 €
Epirubicina	50 mg	9,36 €
Epirubicina	200 mg	37,44 €

\* Período de cálculo de coste: Año 2014

*Tabla de Anexos 1. Coste unitario de cada vial de fármaco para quimioterapia.*

	TAC	FEC	FEC-Doc	EC-Pac	TC	AC	AC-Pac	AC-Doc
<b>Ciclos</b>	6	6	3+3	4+12	4	4	4+12	4+4
<b>Consultas médicas totales</b>	9	9	9	11	7	7	11	11
<b>Fármacos</b>								
Fluorouracilo		5000 (1)	5000 (1)					
Docetaxel	140 (1)		140 (1)		140 (1)			140 (1)
			20 (1)					20 (1)
Ciclofosfamida	1000(1)	1000 (1)	1000 (1)	1000 (1)	1000 (1)	1000 (1)	1000 (1)	1000 (1)
Adriamicina	50 (1)					50 (2)	50 (2)	50 (2)
	10 (3)							
Paclitaxel				100 (1)			100 (1)	
				30 (1)			30 (1)	
Epirrubicina		200 (1)	200 (1)	200 (1)				
<b>Costes de farmacia</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Costes de estructura</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabla de Anexos 2. Tabla resumen de unidades de coste de cada régimen quimioterápico.

Tipo de quimioterapia	Coste de la Quimio
TAC	2.185,29 €
FEC	2.251,05 €
FEC-Docetaxel	2.161,20 €
EC-Paclitaxel	3.694,49 €
TC	1.535,93 €
AC	1.489,01 €
AC-Paclitaxel	3.596,73 €
AC-Docetaxel	2.572,53 €

Tabla de Anexos 3. Costes unitarios de los regímenes quimioterápicos.

## Anexo V.2. ESTIMACIÓN DEL COSTE DE QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL TEST.

La estimación de los costes de las quimioterapias se estableció a través del cambio en la decisión registrado con la modificación de tecnología de soporte para la determinación de la quimioterapia adyuvante. El registro de resultados ofrecidos por las dos metodologías establecido en los hospitales de referencia permitió establecer el número de quimioterapias registradas con las dos metodologías y su comparación. El registro de datos determinó cual era el valor del RS registrado por el test multigénico por lo que se establecieron análisis de costes: los puntos de corte actuales en los que la administración de quimioterapia adyuvante de los grados de riesgo intermedio ( $18 \geq RS < 31$ ) queda a criterio de los clínicos, y los nuevos criterios de corte donde el riesgo alto se considera  $RS > 25$  (aún no aplicados en la práctica clínica). El

cálculo del coste diferencial de la quimioterapia con los criterios de corte de Oncotype Dx<sup>®</sup> se recoge en la Tabla de Anexos 4 y los costes para los nuevos criterios en Tabla de Anexos 5.

Tipo de quimioterapia	Coste del régimen	Nº de quimioterapias histoquimia	Costes de quimios histoquimia	Nº de quimios Test multigen*	Costes de quimios Test multigen*
TAC	2.185,29 €	28	61.188,12 €	13	28.408,77 €
FEC	2.251,05 €	19	42.769,95 €	13	29.263,65 €
FEC-Docetaxel	2.161,20 €	14	30.256,80 €	2	4.322,40 €
EC-Paclitaxel	3.694,49 €	3	11.083,47 €	3	11.083,47 €
TC	1.535,93 €	67	102.907,31 €	29	44.541,97 €
AC	1.489,01 €	16	23.824,16 €	13	19.357,13 €
AC-Paclitaxel	3.596,73 €	73	262.561,29 €	23	82.724,79 €
AC-Docetaxel	2.572,53 €	4	10.290,12 €	3	7.717,59 €
Totales		224	544.881,22 €	99	227.419,77 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx<sup>®</sup> en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx<sup>®</sup> en discusión y no implantados en la práctica clínica.

*Tabla de Anexos 4. Cálculo de costes de la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con criterios actuales.*

Tipo de quimioterapia	Coste del régimen	Nº de quimioterapias histoquimia	Costes de quimios histoquimia	Nº de quimios T. multigen2*	Costes de quimios T. multigen2*
TAC	2.185,29 €	28	61.188,12 €	10	21.852,90 €
FEC	2.251,05 €	19	42.769,95 €	3	6.753,15 €
FEC-Docetaxel	2.161,20 €	14	30.256,80 €	2	4.322,40 €
EC-Paclitaxel	3.694,49 €	3	11.083,47 €	1	3.694,49 €
TC	1.535,93 €	67	102.907,31 €	5	7.679,65 €
AC	1.489,01 €	16	23.824,16 €	6	8.934,06 €
AC-Paclitaxel	3.596,73 €	73	262.561,29 €	16	57.547,68 €
AC-Docetaxel	2.572,53 €	4	10.290,12 €	1	2.572,53 €
Totales		224	544.881,22 €	44	113.356,86 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx<sup>®</sup> en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx<sup>®</sup> en discusión y no implantados en la práctica clínica.

*Tabla de Anexos 5. Cálculo de costes de la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con los nuevos criterios de corte.*



### **Anexo V.3. ESTIMACIÓN DEL COSTE DE FÁRMACOS CONCOMITANTES A LAS QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL USO DE *ONCOTYPE Dx*®.**

El tratamiento quimioterápico tiene como efectos secundarios una supresión del sistema inmunitario del paciente, provocando el incremento de otro tipo de enfermedades asociadas como infecciones o fiebres neutropénicas (elevación de la temperatura derivada la reducción de neutrófilos). Estos efectos secundarios en muchas ocasiones requieren de fármacos que permitan controlar el alcance de la gravedad de sus consecuencias. En el caso del cáncer de mama en estadio temprano los fármacos más habituales suelen constituir el grupo de los antieméticos, la eritropoyetina o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Para la consideración de los costes asociados al control de los efectos adversos de la quimioterapia no se consideró la carga económica causada por los antieméticos por dos razones.

El uso de antieméticos (fármacos utilizados para el control de los vómitos y las náuseas) es generalizado por lo que a efectos comparativos entre las dos intervenciones (criterios histoquímicos y test multigénico) no representa elementos diferenciadores. Además, el consumo de antieméticos se produce a demanda del paciente, a pesar de que exista una pauta clínica sobre su prescripción. Por lo tanto, la valoración del uso de antieméticos resultaría compleja y especulativa, consiguiendo elementos de coste añadidos poco relevantes debido a que el coste de los antieméticos es muy pequeño.

El uso de la eritropoyetina (hormona glicoproteica utilizada como factor de crecimiento de glóbulos rojos) es un fármaco concomitante utilizado en el tratamiento de la anemia hemolítica derivada de algunos tipos de quimioterapia. Sin embargo, los regímenes utilizados en el tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano no recomiendan su utilización y está fuera de las pautas de tratamiento de los hospitales incluidos en el estudio. En consecuencia no se consideraron en el cálculo de costes.

Finalmente, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) constituye un fármaco utilizado para el control de la neutropenia o pérdida de neutrófilos (leucocitos) derivados de la quimioterapia. El tipo de regímenes utilizados en el tratamiento de los estadios tempranos del cáncer de mama presentan importantes procesos de infecciones como la mucositis o fiebres derivadas de la neutropenia, que en muchos casos pueden derivar en cuadros graves que requieren ingreso. Las guías clínicas recomiendan el uso de G-CSF en función a las características de las pacientes y necesidades de los pacientes, y en el caso de los centros participantes se utiliza de modo habitual. Además, el coste del G-CSF es relevante en relación a otros fármacos. La administración de G-CSF se produce en cada ciclo de tratamiento, por tanto, el cálculo de los costes se estableció valorando el número de ciclos por cada tipo de régimen y su coste.

El cálculo presentó el problema de disponer solo de datos relativos la administración de G-CSF junto con la quimioterapia una vez valorado el tratamiento adyuvante con el test multigénico,

pero se desconocía cual habría sido el número de fármacos concomitantes en caso de evaluar los pacientes con criterios histoquímicos. El cálculo de los costes en el caso de los criterios histoquímicos se estableció mediante la estimación del número de administraciones de fármacos concomitantes por extrapolación respecto a los diferentes tipos de régimen. Es decir, tomando como base la proporción de casos en los que se administró G-CSF en la situación real se estima cual hubiese sido la nueva distribución de fármacos atendiendo a la distribución de quimioterapias. Un procedimiento similar se llevó a cabo para estimar cual sería la proporción de G-CSF administrado en el caso de utilizar el test multigénico con los nuevos puntos de corte (RS>25, riesgo algo). La extrapolación del número de quimioterapias se estableció a partir del caso conocido. Así, el cálculo del coste diferencial del tratamiento farmacológico concomitante asociado a la quimioterapia también se estableció diferenciando los dos criterios de clasificación de Oncotype Dx®, quedando recogido en las Tabla de Anexos 6 y Tabla de Anexos 7 respectivamente.

Tipo de quimioterapia	Ciclos / Régimen	Quimios / Régimen Test multigen*	Quimios con G-CSF Test multigen*	% Quimios con G-CSF Test multigen*	Quimios / régimen Histoquimia	Quimios con G-CSF Histoquimia (Nº * %)	Coste G-CSF T. multigen*	Coste G-CSF Histoquimia
TAC	6	13	13	100,0%	28	28	6.115,20 €	13.171,20 €
FEC	6	13	3	23,1%	19	4	1.411,20 €	1.881,60 €
FEC-Docet	6	2	1	50,0%	14	7	470,40 €	3.292,80 €
EC-Paclitaxel	4	3	0	0,0%	3	-	- €	- €
TC	4	29	12	41,4%	67	28	3.763,20 €	8.780,80 €
AC	4	13	0	0,0%	16	-	- €	- €
AC-Paclitaxel	4	23	2	8,7%	73	6	627,20 €	1.881,60 €
AC-Docet	8	3	0	0,0%	4	-	- €	- €
Totales		99	31		224	73	12.387,20 €	29.008,00 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx® en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx® en discusión y no implantados en la práctica clínica.

\*\* Coste G-CSF por ciclo: 78,40 €

*Tabla de Anexos 6. Cálculo de costes del tratamiento concomitante a la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con criterios de corte actuales.*

Tipo de quimioterapia	Ciclos / Régimen	Quimios / Régimen Test multigen2*	Quimios con G-CSF Test multigen2*	% Quimios con G-CSF Test multigen*	Quimios / régimen Histoquimia	Quimios con G-CSF Histoquimia (Nº * %)	Coste G-CSF T. multigen*	Coste G-CSF Histoquimia
TAC	6	10	10	100,0%	28	28	4.704,00 €	13.171,20 €
FEC	6	3	1	23,1%	19	4	470,40 €	1.881,60 €
FEC-Docet	6	2	1	50,0%	14	7	470,40 €	3.292,80 €
EC-Paclitaxel	4	1	0	0,0%	3	-	- €	- €
TC	4	5	2	41,4%	67	28	627,20 €	8.780,80 €
AC	4	6	0	0,0%	16	-	- €	- €
AC-Paclitaxel	4	16	1	8,7%	73	6	313,60 €	1.881,60 €
AC-Docet	8	1	0	0,0%	4	-	- €	- €
Totales		44	15		224	73	6.585,60 €	29.008,00 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx® en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx® en discusión y no implantados en la práctica clínica.

\*\* Coste G-CSF por ciclo: 78,40 €

*Tabla de Anexos 7. Cálculo de costes del tratamiento concomitante a la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con nuevos criterios de corte.*

#### **Anexo V.4. ESTIMACIÓN DEL COSTE DERIVADO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LAS QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL USO DE ONCOTYPE Dx®.**

El tratamiento con quimioterapia de los pacientes con cáncer provoca la aparición de diferentes efectos adversos cuya gravedad en muchos casos puede derivar en el ingreso de los pacientes. Si bien es cierto que a pesar de que muchos de esos efectos adversos a pesar de no derivar en un ingreso pueden constituir un gasto, éste es de muy difícil cuantificación. Por consiguiente la estimación de la carga económica derivada de los efectos secundarios solo se determinó a través de los ingresos causados por la quimioterapia. En función a la práctica clínica de los centros participantes en el estudio se determinaron las causas habituales de ingresos, principalmente infecciones como la mucositis, estomatitis o cuadros como la fiebre neutropénica. El coste de los procedimientos se determinó atendiendo al sistema de pago prospectivo establecido a través de GRD (grupos relacionados por diagnóstico) respecto a los dos grupos de causas de ingresos identificados. El análisis atendió a las especificidades de cuatro centros hospitalarios de la red de Osakidetza porque cada centro hospitalario muestra diferencias tanto en el precio por GRD como en número de ingresos, por lo que el cálculo del coste ponderado permitió establecer un valor más ajustado del coste para el sistema público de salud. Además, el coste de los procedimientos se determinó solo en los centros pertenecientes a la red de hospitales públicos a cuyos datos se tuvo acceso. El cálculo del precio ponderado de cada ingreso se recoge en la Tabla de Anexos 8.

Anexos.

Centro	Procedimiento	Nº Altas	Coste procedimiento
HUA	GRD 185	10	1.409
	GRD 399	21	1.712
HUB	GRD 185	3	1.161
	GRD 399	11	1.410
HUC	GRD 185	1	1.620
	GRD 399	5	1.968
HUD	GRD 185	5	1.530
	GRD 399	11	1.859
Coste ponderado:			1620,81 €
GRD 185: Trastornos dentales o bucales excepto extracción o reposición.			
GRD 399: Trastornos del sistema reticuloendotelial e inmunitario sin complicación o comorbilidad.			

*Tabla de Anexos 8. Precio ponderado del ingreso por efectos adversos.*

La estimación de la diferencia de costes relativa al uso los dos criterios de clasificación se determinaron atendiendo a la diferencia de ingresos que se produciría entre ambos criterios. Una vez más, la ausencia de datos respecto a los casos se hubieran producido en el caso de las clasificación mediante criterios histoquímicos o la nueva clasificación del test multigénico condujeron a la necesidad de realizar una extrapolación a partir de los datos recogidos. El procedimiento y la diferencia de costes se establecen en la Tabla de Anexos 9 y la Tabla de Anexos 10.

Tipo de quimioterapia	Nº de casos (Multigen*)	% de quimios (Multigen*)	Nº de casos (Histoquimia)	Coste (Multigen*)	Coste (Histoquimia)
<b>TAC</b>	13		28	9.724,86 €	21.070,53 €
0 ingresos	8	61,54%	17		
1 ingreso	4	30,77%	9		
2 ingresos	1	7,69%	2		
<b>FEC</b>	13		19	3.241,62 €	4.862,43 €
0 ingresos	11	84,6%	16		
1 ingreso	2	15,4%	3		
2 ingresos	-	0,0%	-		
<b>FEC-Docet</b>	2		14	- €	- €
0 ingresos	2	100,0%	14		
1 ingreso	-	0,0%	-		
2 ingresos	-	0,0%	-		
<b>EC-Paclitaxel</b>	3		3	- €	- €
0 ingresos	3	100,0%	9		
1 ingreso	-	0,0%	-		
2 ingresos	-	0,0%	-		

Anexos.

<b>TC</b>	29		37	4.862,43 €	9.724,86 €
0 ingresos	27	93,1%	62		
1 ingreso	1	3,4%	2		
2 ingresos	1	3,4%	2		
<b>AC</b>	13		16	1.620,81 €	1.620,81 €
0 ingresos	12	92,3%	15		
1 ingreso	1	7,7%	1		
2 ingresos	-	0,0%	-		
<b>AC-Paclitaxel</b>	23		73	8.104,05 €	25.932,96 €
0 ingresos	18	78,3%	57		
1 ingreso	5	21,7%	16		
2 ingresos	-	0,0%	-		
<b>AC-Docet</b>	3		4	- €	- €
0 ingresos	3	100,0%	4		
1 ingreso	-	0,0%	-		
2 ingresos	-	0,0%	-		
<b>Totales</b>	99(17)		244(39)	27.553,77 €	63.211,59 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx© en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx© en discusión y no implantados en la práctica clínica.

*Tabla de Anexos 9. Cálculo de costes de los ingresos por efectos adversos a la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con los criterios actuales.*

Tipo de quimioterapia	% de quimios (Multigen*)	Nº de casos (Multigen2*)	Nº de casos (Histoquimia)	Coste (Multigen*)	Coste (Histoquimia)
<b>TAC</b>		10	28	8.104,05 €	21.070,53 €
0 ingresos	61,54%	6	17		
1 ingreso	30,77%	3	9		
2 ingresos	7,69%	1	2		
<b>FEC</b>		3	19	- €	4.862,43 €
0 ingresos	84,6%	3	16		
1 ingreso	15,4%	-	3		
2 ingresos	0,0%	-	-		
<b>FEC-Docet</b>		2	14	- €	- €
0 ingresos	100,0%	2	14		
1 ingreso	0,0%	-	-		
2 ingresos	0,0%	-	-		
<b>EC-Paclitaxel</b>		1	3	- €	- €
0 ingresos	100,0%	1	9		
1 ingreso	0,0%	-	-		
2 ingresos	0,0%	-	-		
<b>TC</b>		5	37	- €	9.724,86 €
0 ingresos	93,1%	5	62		
1 ingreso	3,4%	-	2		

Anexos.

2 ingresos	3,4%	-	2		
<b>AC</b>		6	16	- €	1.620,81 €
0 ingresos	92,3%	6	15		
1 ingreso	7,7%	-	1		
2 ingresos	0,0%	-	-		
<b>AC-Paclitaxel</b>		16	73	4.862,43 €	25.932,96 €
0 ingresos	78,3%	13	57		
1 ingreso	21,7%	3	16		
2 ingresos	0,0%	-	-		
<b>AC-Docet</b>		1	4	- €	- €
0 ingresos	100,0%	1	4		
1 ingreso	0,0%	-	-		
2 ingresos	0,0%	-	-		
<b>Totales</b>		44(8)	244(39)	12.966,48 €	63.211,59 €

*Tabla de Anexos 10. Cálculo de costes de los ingresos por efectos adversos a la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con los nuevos criterios de clasificación.*

#### **Anexo V.5. ESTIMACIÓN DE LOS COSTE DE PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD DERIVADO DE LAS QUIMIOTERAPIAS ANTES Y DESPUÉS DEL USO DE ONCOTYPE Dx®.**

La pérdida de calidad de vida derivada de la quimioterapia conduce a los pacientes se encuentren en inactividad durante el período en el que transcurre la quimioterapia. Si bien es cierto que los períodos de baja laboral derivados del tratamiento del cáncer pueden prolongarse a etapas diferentes a la quimioterapia, la casuística y la posibilidad de acceso a los registros de datos no fue viable. Las mujeres son el grupo de pacientes principal que padece el cáncer de mama y constituyen un colectivo que presentan especiales dificultades laborales. Además, las condiciones salariales y la estructura del mercado de trabajo afectan especialmente a este colectivo. Sin embargo, para realizar la estimación del coste de la productividad se determinó con arreglo a los salarios medios de empleo referida a la encuesta de población activa publicada en 2014 (INE (Instituto Nacional de Estadística), 2015), a fin de establecer una valoración objetiva. El cálculo tuvo en cuenta solo la población de pacientes en edad laboral de 18 a 65 años, sin tener en cuenta las excepciones legales a partir de los 16 años o los mayores de 65 a lo constituir características representativas de la población. El cálculo de los costes de pérdida de productividad se estimó por el período de quimioterapia diferenciando los regímenes aplicados debido a que los tiempos de tratamiento por régimen variaban. Una vez más se diferenciaron los dos procedimientos para la toma de decisiones, así como los dos criterios de clasificación del RS para el test multigénico. El procedimiento y la diferencia de costes se establecen en la Tabla de Anexos 11 y la Tabla de Anexos 12.

Tipo de quimioterapia	Ciclos / Régimen	Días (Meses) tratamiento	Quimios (paciente laboral) T. multigen*	Meses perdidos T. multigen*	Quimios (paciente laboral) Histoquimia	Meses perdidos Histoquimia	Coste productividad T. multigen*	Coste productividad Histoquimia
TAC	6	126 (4,20)	10	42	23	96,6	79.015 €	181.734 €
FEC	6	126 (4,20)	12	50,4	16	67,2	94.818 €	126.423 €
FEC-Docet	6	126 (4,20)	2	8,4	12	50,4	15.803 €	94.818 €
EC-Paclitaxel	4	168 (5,60)	1	5,6	1	5,6	10.535 €	10.535 €
TC	4	84 (2,80)	24	67,2	53	148,4	126.423 €	279.185 €
AC	4	84 (2,80)	12	33,6	15	42	63.212 €	79.015 €
AC-Paclitaxel	4	168 (5,60)	17	95,2	55	308	179.100 €	579.440 €
AC-Docet	8	168 (5,60)	3	16,8	4	22,4	31.606 €	42.141 €
Totales			81	319,2	179	740,6	600.511 €	1.393.291 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx© en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx© en discusión y no implantados en la práctica clínica

*Tabla de Anexos 11. Cálculo del coste por pérdida de productividad debido a la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con los criterios actuales.*

Tipo de quimioterapia	Ciclos / Régimen	Días (Meses) tratamiento	Quimios (paciente laboral) T. multigen2*	Meses perdidos T. multigen2*	Quimios (paciente laboral) Histoquimia	Meses perdidos Histoquimia	Coste productividad T. multigen2*	Coste productividad Histoquimia
TAC	6	126 (4,20)	8	33,6	23	96,6	79.015 €	181.734 €
FEC	6	126 (4,20)	3	12,6	16	67,2	94.818 €	126.423 €
FEC-Docet	6	126 (4,20)	2	8,4	12	50,4	15.803 €	94.818 €
EC-Paclitaxel	4	168 (5,60)	1	5,6	1	5,6	10.535 €	10.535 €
TC	4	84 (2,80)	4	11,2	53	148,4	126.423 €	279.185 €
AC	4	84 (2,80)	5	14,0	15	42	63.212 €	79.015 €
AC-Paclitaxel	4	168 (5,60)	10	56,0	55	308	179.100 €	579.440 €
AC-Docet	8	168 (5,60)	1	5,6	4	22,4	31.606 €	42.141 €
Totales			34	147,0	179	740,6	600.511 €	1.393.291 €

\* Test multigen: Criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx© en vigor en la práctica clínica en la actualidad. Test multigen2: Nueva propuesta de criterios de evaluación del RS de Oncotype Dx© en discusión y no implantados en la práctica clínica

*Tabla de Anexos 12. Cálculo del coste por pérdida de productividad debido a la quimioterapia antes y después del uso del test multigénico con los nuevos criterios.*





## ANEXO VI. DESCRIPCIÓN DEL CÁLCULO DE PARÁMETROS REQUERIDOS POR EL MODELO DE SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS.

### Anexo VI.1. ESTIMACIÓN DE FUNCIONES DE DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD DE LAS MUJERES PRE Y POST MENOPAUSIA.

El comienzo de la determinación de función de distribución que mejor ajustase los datos recogidos en campo con relación con la edad respecto a presentar o no menopausia se estableció mediante el gráfico de Cullen & Frey (Cullen & Frey, 1999), una representación gráfica desarrollada mediante técnicas de re-muestreo bootstrap (Figura de Anexos 1 y Figura de Anexos 2).

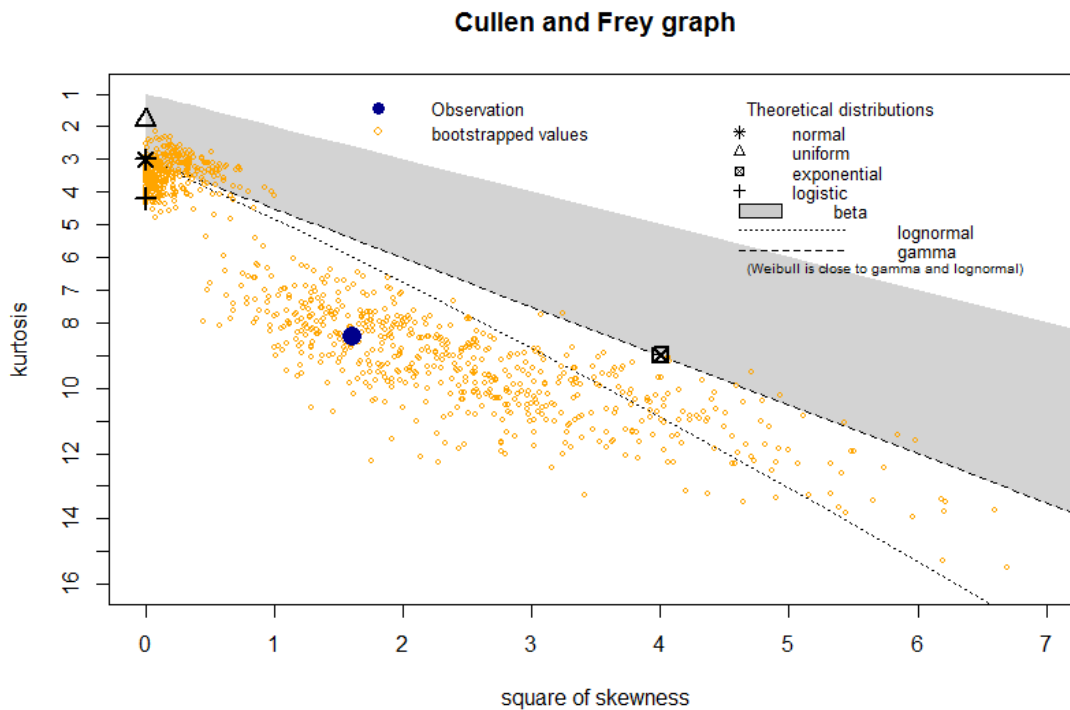
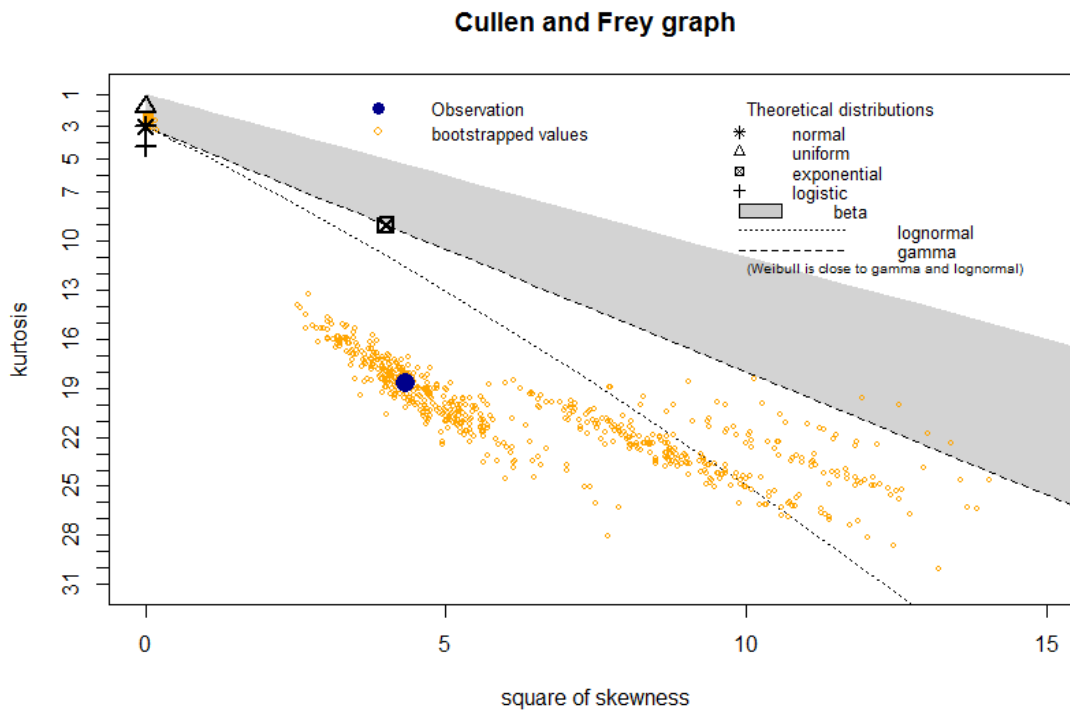


Figura de Anexos 1. Gráfico Cullen & Frey de las posibles distribuciones de probabilidad que ajustan la distribuciones de edad de las mujeres pre-menopausia.

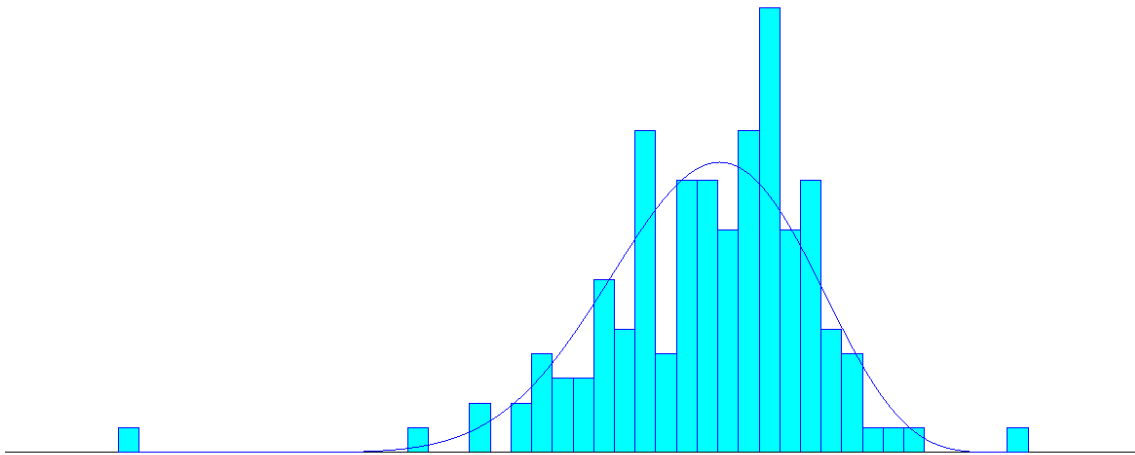


*Figura de Anexos 2. Gráfico Cullen & Frey de las posibles distribuciones de probabilidad que ajustan la distribuciones de edad de las mujeres post- menopausia.*

El análisis gráfico preliminar no determinó una distribución a la que los datos se aproximasen en ninguno de los dos grupos. Por esta razón se hizo uso de una herramienta específica implementada en el *software* de modelización para determinar la distribución más representativa de la distribución de la edad en cada grupo. La estimación se determinó mediante el paquete "Input Analyzer" de Rockwell Automation©. La distribución con mejor ajuste para los datos de edad correspondió a una distribución Beta ajustada mediante cuatro parámetros, tanto para los pacientes pre como post-menopausia.

Los modelos de distribución de edad en función de la condición de menopausia se establecen como sigue, determinado el modelo con mejor ajuste la función que menor error presentaba.

### Anexo VI.1.1. PACIENTES PRE-MENOPAUSIA.



*Figura de Anexos 3. Ajuste de la distribución beta para la edad de mujeres pre-menopausia.*

Donde el modelo establecido se define como:

#### Distribution Summary

Distribution: Beta  
Expression:  $18.5 + 44 * \text{BETA}(12.3, 6.83)$   
Square Error: 0.008377

#### Chi Square Test

Number of intervals = 11  
Degrees of freedom = 8  
Test Statistic = 12.3  
Corresponding p-value = 0.15

#### Data Summary

Number of Data Points = 140  
Min Data Value = 19  
Max Data Value = 62  
Sample Mean = 47.1  
Sample Std Dev = 5.22

#### Histogram Summary

Histogram Range = 18.5 to 62.5  
Number of Intervals = 44

La valoración de las diferentes distribuciones establece la distribución Beta como la distribución con el menor error de ajuste.

Función	Sq Error
Beta	0,00838
Weibull	0,00847
Normal	0,0098
Poisson	0,0153
Erlang	0,0194
Gamma	0,0195
Triangular	0,0243
Lognormal	0,0298
Uniform	0,047
Exponential	0,0602

### Anexo VI.1.2. PACIENTES POST-MENOPAUSIA.

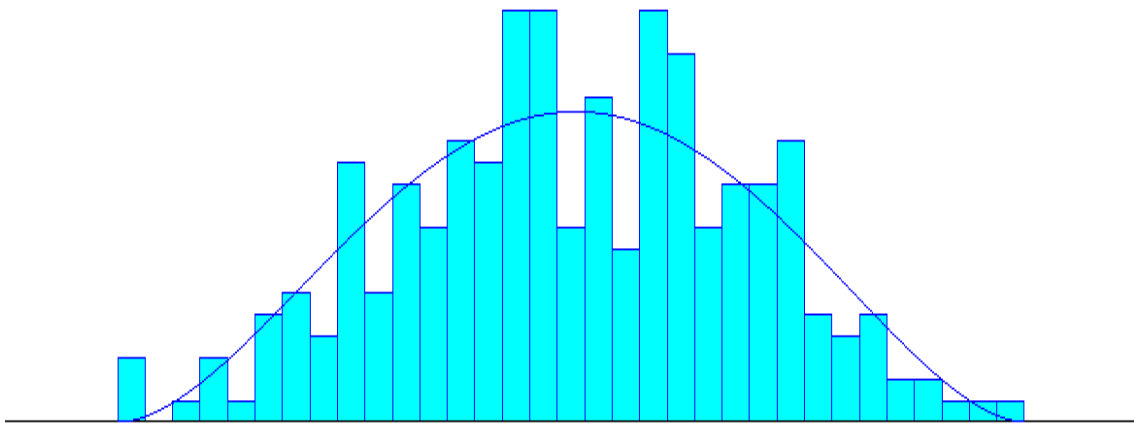


Figura de Anexos 4. Ajuste de la distribución beta para la edad de mujeres post-menopausia.

Los parámetros del modelo se establecen como:

#### Distribution Summary

Distribution: Beta  
 Expression:  $45.5 + 33 * \text{BETA}(2.86, 2.82)$   
 Square Error: 0.004048

#### Chi Square Test

Number of intervals = 19  
 Degrees of freedom = 16  
 Test Statistic = 15.5  
 Corresponding p-value = 0.492

#### Data Summary

Number of Data Points = 257  
 Min Data Value = 46

Max Data Value = 78  
 Sample Mean = 62.1  
 Sample Std Dev = 6.38

Histogram Summary

Histogram Range = 45.5 to 78.5  
 Number of Intervals = 33

La valoración de las diferentes distribuciones establece la distribución Beta como la distribución con el menor error de ajuste.

Function	Sq Error
Beta	0,00405
Weibull	0,00413
Normal	0,00428
Poisson	0,00454
Erlang	0,00482
Gamma	0,00629
Triangular	0,0066
Lognormal	0,0103
Uniform	0,0167
Exponential	0,0288

## Anexo VI.2. ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE LA POBLACIÓN GENERAL, FUNCIÓN DE GONPERTZ.

La distribución de Gompertz ha sido utilizada ampliamente como una función para la modelización de la mortalidad por diversas disciplinas sociales como la demografía o las ciencias actuariales. El uso de la distribución fue inicialmente desarrollada por Pollard y Valkovics (1992) quienes definieron la función en términos de la función gamma y la definieron para aquellos casos cercanos a 0. Posteriores trabajos reformularon la mortalidad respecto a la expresión de Gompertz (Willemse & Koppelaar, 2000), desarrollaron las relaciones respecto a otras funciones de distribución como la distribución Weibull (Willekens, 2001) o describieron la distribución negativa de Gompertz (A. W. Marshall & Olkin, 2007).

La mortalidad de Gompertz plantea la mortalidad instantánea con relación a la edad de los individuos con un incremento relativo constante. Es decir, la relación  $\frac{\mu(x)}{\mu'(x)} = \gamma(\text{cte. positiva})$ .

Integrando la expresión puede obtenerse que:

$$\ln(\mu(x)) = \gamma x + h \Rightarrow \mu(x) = e^{\gamma x + h}$$

Es decir la mortalidad crece geoméricamente. De este modo, siguiendo las estimaciones planteadas por los diferentes autores, los parámetros estimados en el modelo mediante la función de Gompertz corresponde a la mortalidad de la población general. Partiendo de las tasas de mortalidad de la población vasca publicadas por el EUSTAT relativas al año 2015 se procede al cálculo de la mortalidad proporcional con relación a la edad de las pacientes. El modelo lineal se estableció para el intervalo en el que el ajuste lineal de la curva de tasas se consideró más estable. El modelo de regresión para el intervalo [52 – 100] se recoge en la Figura de Anexos 5 y la Tabla de Anexos 13.

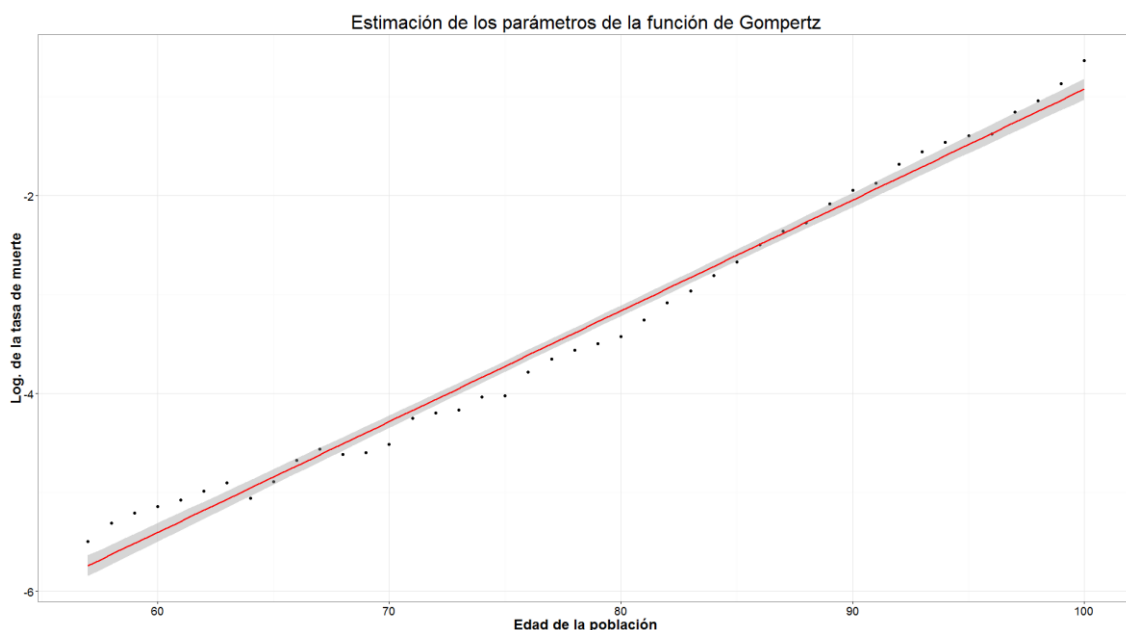


Figura de Anexos 5. Modelo de regresión de las tasas de mortalidad de la población general femenina en el intervalo de edad [52 - 100].

	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )	
Término independiente	-12.12906	0.16460	-73.69	<2e-16	***
Pendiente	0.11207	0.00207	54.14	<2e-16	***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1					
Error residual estándar:	3.817e-05	R2 ajustado:	0.9962		
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	5265		
R2 Múltiple:	0.9964	p-valor:	< 2.2e-16		

Tabla de Anexos 13. Ajuste del modelo de regresión. Definición de la función de Gompertz para determinar la supervivencia en población general.

Los diferentes gráficos de ajuste del modelo (Figura de Anexos 6) su adecuada correspondencia al modelo lineal. Así se establece la definición de la función de Gompertz se establece a través de sus parámetros  $\alpha = \exp(-12.12906)$  y  $\beta = 0.11207$ .

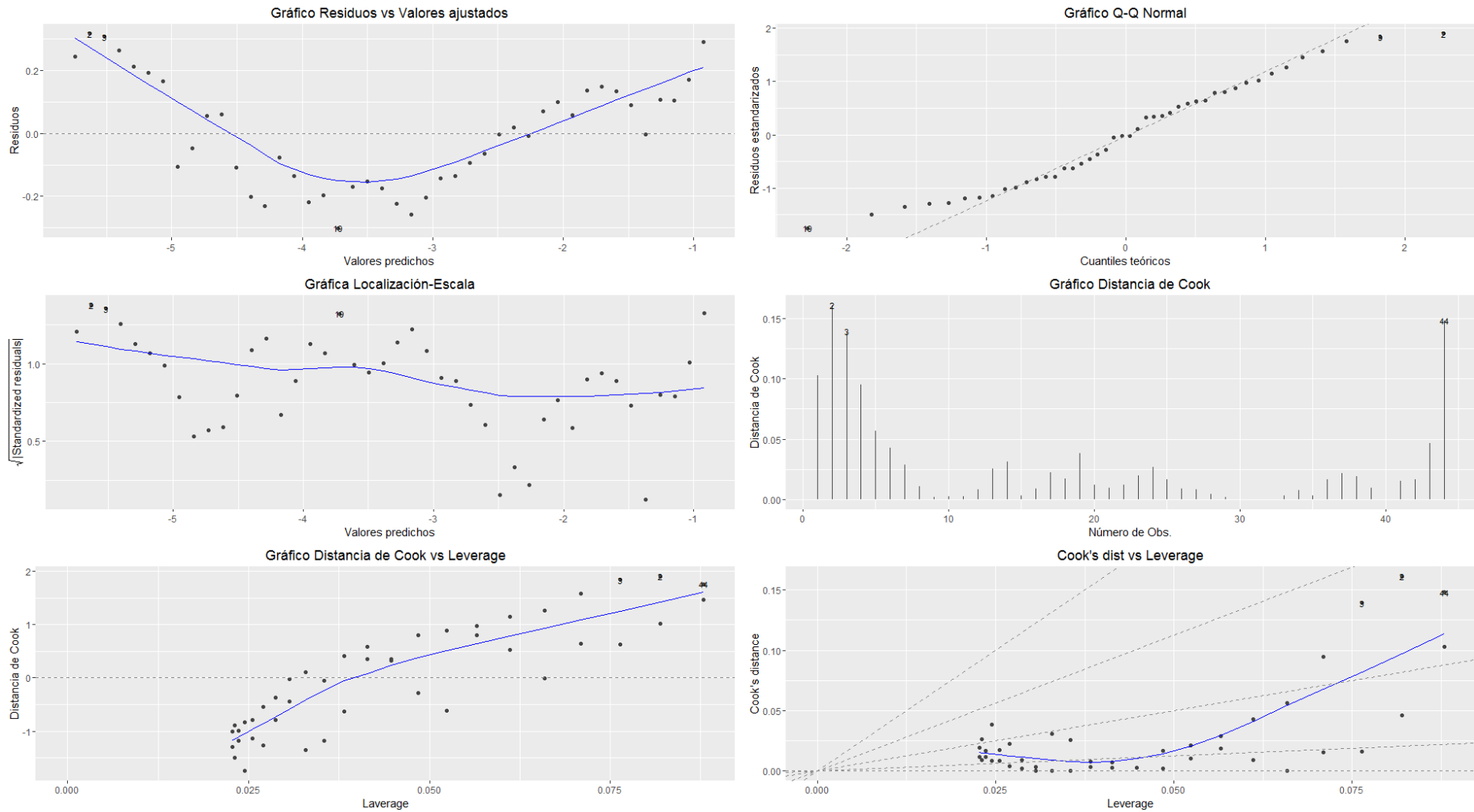


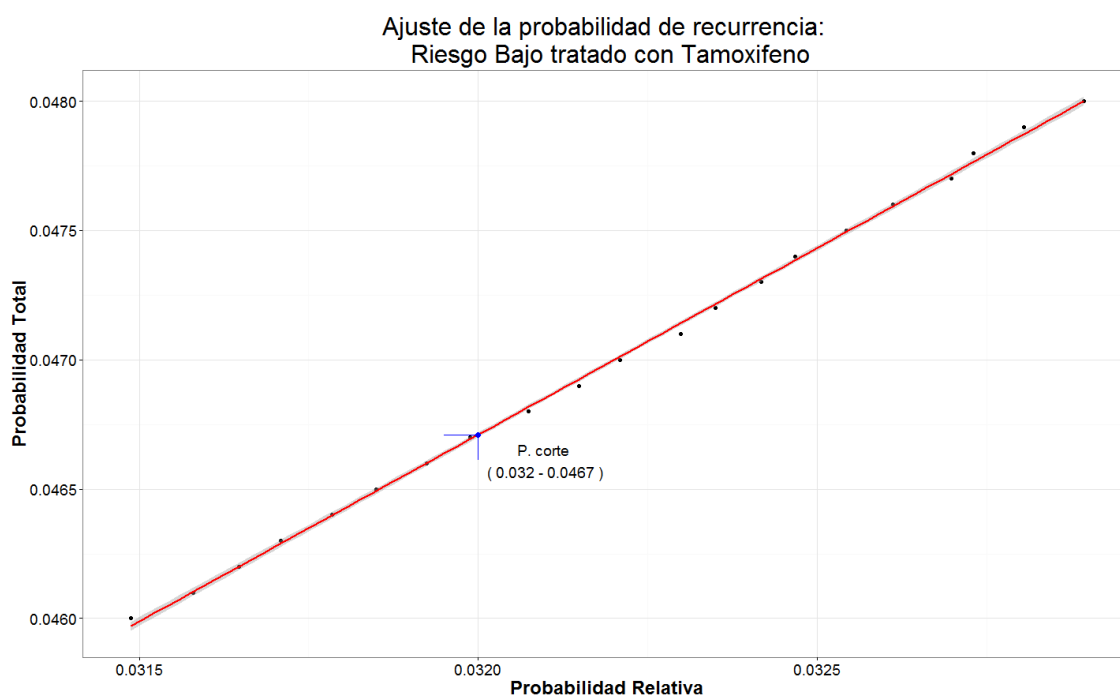
Figura de Anexos 6. Gráficos de ajuste del modelo lineal para la estimación de la función de Gompertz de la supervivencia de la población general.

### **Anexo VI.3. AJUSTE DE LA PROBABILIDAD TOTAL DE RECURRENCIA RESPECTO A LA PROBABILIDAD PARCIAL A LARGO PLAZO (10 AÑOS).**

El ajuste de la probabilidad total con relación a la probabilidad a largo plazo se usó como validación externa del modelo. El procedimiento de ajuste se determinó la modelización lineal del resultado arrojado por el modelo de una secuencia de probabilidades totales a lo largo de un intervalo. El ajuste se realizó para todos los 3 grupos de riesgo y los 2 tipos de tratamiento adyuvante.

#### **Anexo VI.3.1. CALIBRADO DE LA PROBABILIDAD DE RECURRENCIA EN LOS CASOS RS BAJO Y HORMONOTERAPIA.**

La probabilidad de recurrencia total queda ajustada a 0,0467. La representación y los parámetros del ajuste del modelo se recogen en la Figura de Anexos 7 y la Tabla de Anexos 13 respectivamente. Del mismo modo los gráficos sobre el ajuste del modelo se muestran en la Figura de Anexos 13.



*Figura de Anexos 7. Representación del modelo de ajuste de la probabilidad total de pacientes RS-Bajo tratados con hormona.*



	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )	
Término independiente	0.0004934	0.0003197	1.543	0.139	
Pendiente	1.4442798	0.0099278	145.479	<2e-16	***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1					
Error residual estándar:	1.907e-05	R2 ajustado:	0.9991		
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	2.116e+04		
R2 Múltiple:	0.9991	p-valor:	< 2.2e-16		

Tabla de Anexos 14. Modelo del ajuste mediante regresión lineal de la probabilidad total de pacientes RS-Bajo tratados con hormona.

### Anexo VI.3.2. CALIBRADO DE LA PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS INTERMEDIO Y HORMONOTERAPIA.

La probabilidad de recurrencia total queda ajustada a 0,1346. La representación y los parámetros del ajuste del modelo se recogen en la Figura de Anexos 8 y la Tabla de Anexos 15 respectivamente. Del mismo modo los gráficos sobre el ajuste del modelo se muestran en la Figura de Anexos 14 .

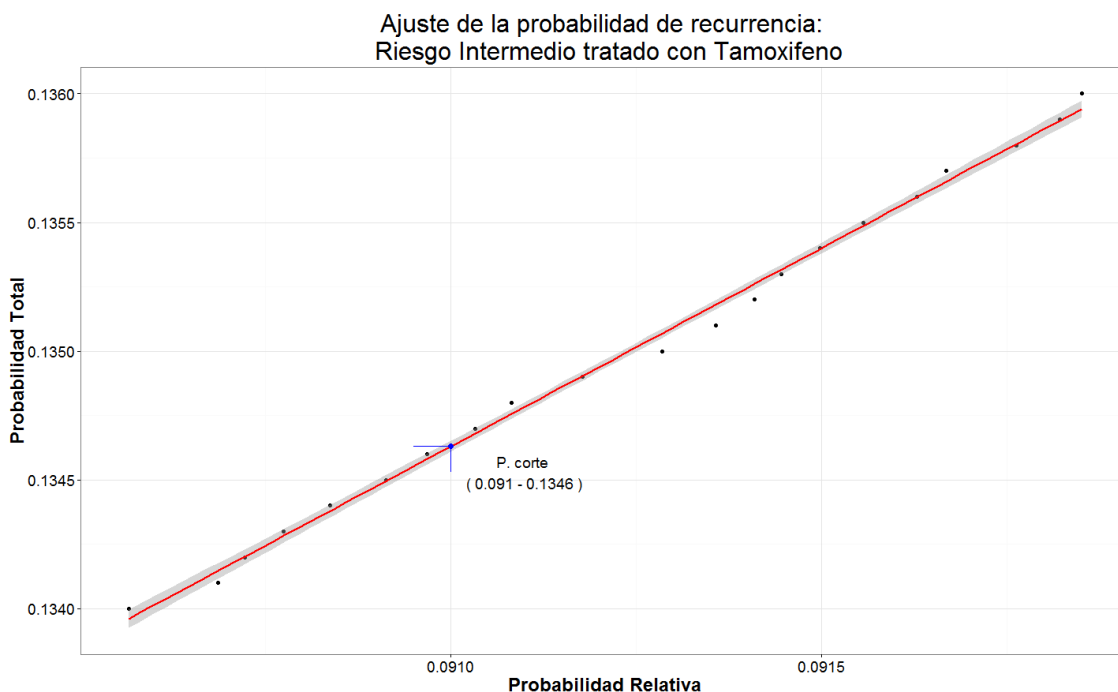


Figura de Anexos 8. Representación del modelo de ajuste de la probabilidad total de pacientes RS-Intermedio tratados con hormona.

Anexos.

	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )	
Término independiente	-0,005457	0.001936	-2.819	0.011	*
Pendiente	2	0.021215	72.561	<2e-16	***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1					
Error residual estándar:	3.817e-05	R2 ajustado:	0.9962		
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	5265		
R2 Múltiple:	0.9964	p-valor:	< 2.2e-16		

Tabla de Anexos 15. Modelo del ajuste mediante regresión lineal de la probabilidad total de pacientes RS-Intermedio tratados con hormona.

### Anexo VI.3.3. CALIBRADO DE LA PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA LOS CASOS DE RS ALTO Y HORMONOTERAPIA.

La probabilidad de recurrencia total queda ajustada a 0,5821. La representación y los parámetros del ajuste del modelo se recogen en la Figura de Anexos 9 y la Tabla de Anexos 16 respectivamente. Del mismo modo los gráficos sobre el ajuste del modelo se muestran en la Figura de Anexos 15.

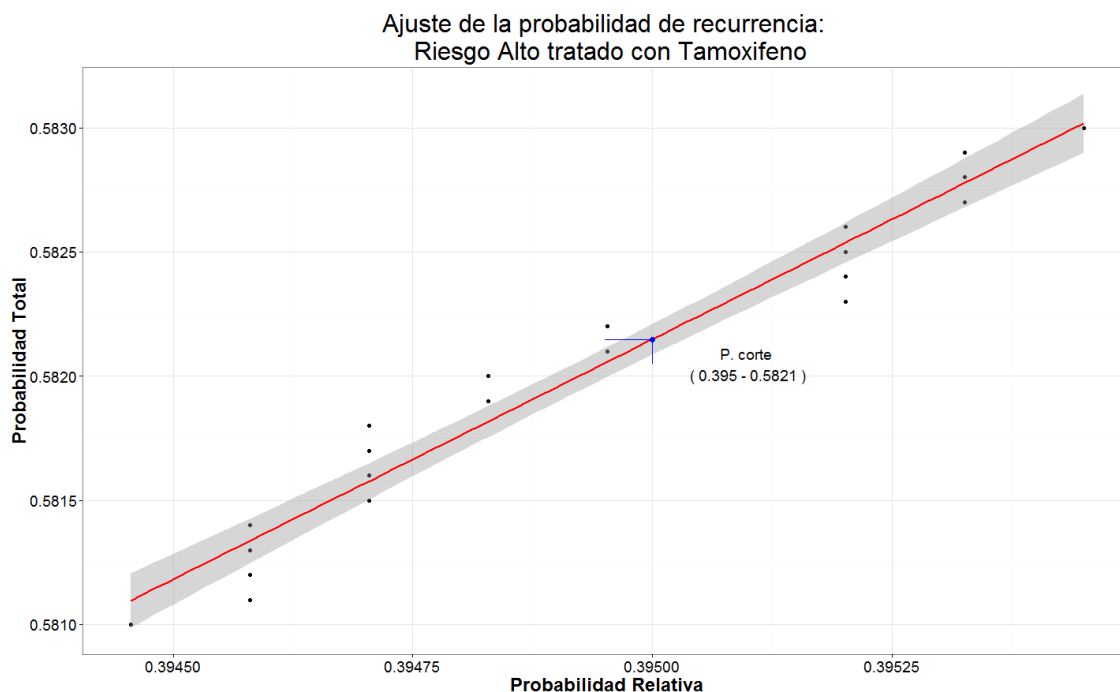


Figura de Anexos 9. Representación del modelo de ajuste de la probabilidad total de pacientes RS-Alto tratados con hormona.

	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )	
Término independiente	-0.18106	0.03680	-4.921	9.50e-05	***
Pendiente	1.93218	0.09318	20.737	1.65e-14	***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1					
Error residual estándar:	0.000131	R2 ajustado:	0.9955		
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	430		
R2 Múltiple:	0.9577	p-valor:	1.648e-14		

Tabla de Anexos 16. Modelo del ajuste mediante regresión lineal de la probabilidad total de pacientes RS-Alto tratados con hormona.

### Anexo VI.3.4. CALIBRADO DE PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS BAJO Y QUIMIO + HORMONOTERAPIA.

La probabilidad de recurrencia total queda ajustada a 0,0643. La representación y los parámetros del ajuste del modelo se recogen en la Figura de Anexos 10 y la Tabla de Anexos 17 respectivamente. Del mismo modo los gráficos sobre el ajuste del modelo se muestran en la Figura de Anexos 16.

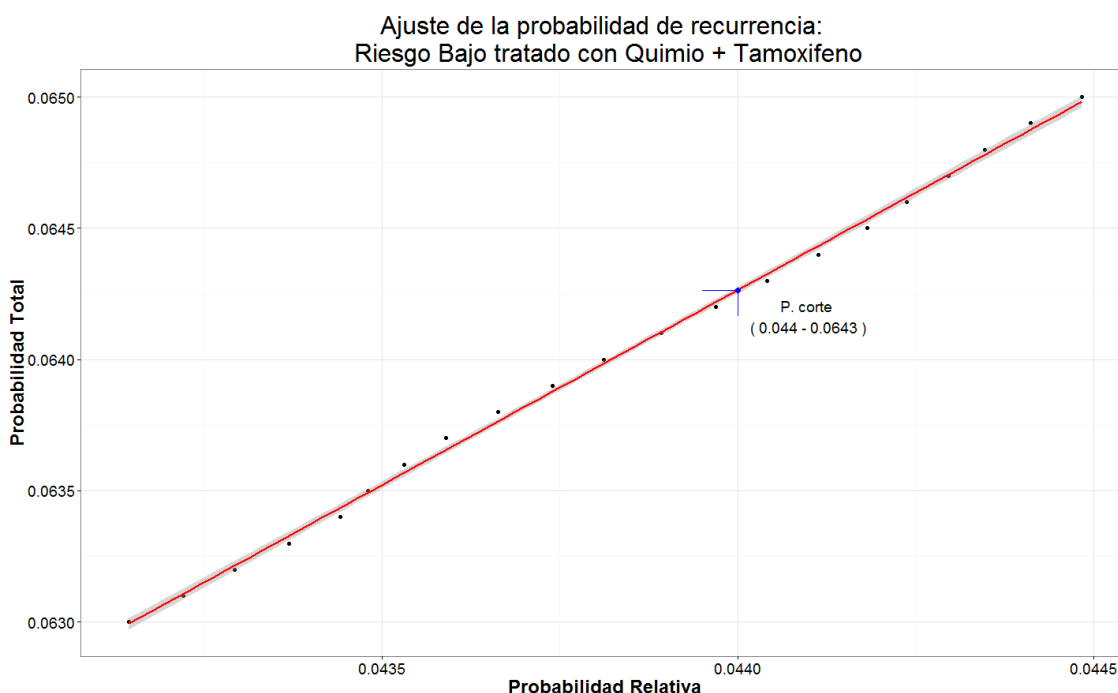


Figura de Anexos 10. Representación del modelo de ajuste de la probabilidad total de pacientes RS-Bajo tratados con quimo + hormona.

	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )
Término independiente	-0.0010953	0.0005964	-1.836	0.082
Pendiente	1.4854585	0.0136089	109.153	<2e-16 ***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1				
Error residual estándar:	2.54e-05	R2 ajustado:	0.9983	
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	1.191e+04	
R2 Múltiple:	0.9984	p-valor:	< 2.2e-16	

Tabla de Anexos 17. Modelo del ajuste mediante regresión lineal de la probabilidad total de pacientes RS-Bajo tratados con quimio + hormona.

### Anexo VI.3.5. CALIBRADO DE PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS INTERMEDIO Y QUIMIO + HORMONOTERAPIA.

La probabilidad de recurrencia total queda ajustada a 0,1613. La representación y los parámetros del ajuste del modelo se recogen en la Figura de Anexos 11 y la Tabla de Anexos 18 respectivamente. Del mismo modo los gráficos sobre el ajuste del modelo se muestran en la Figura de Anexos 17.

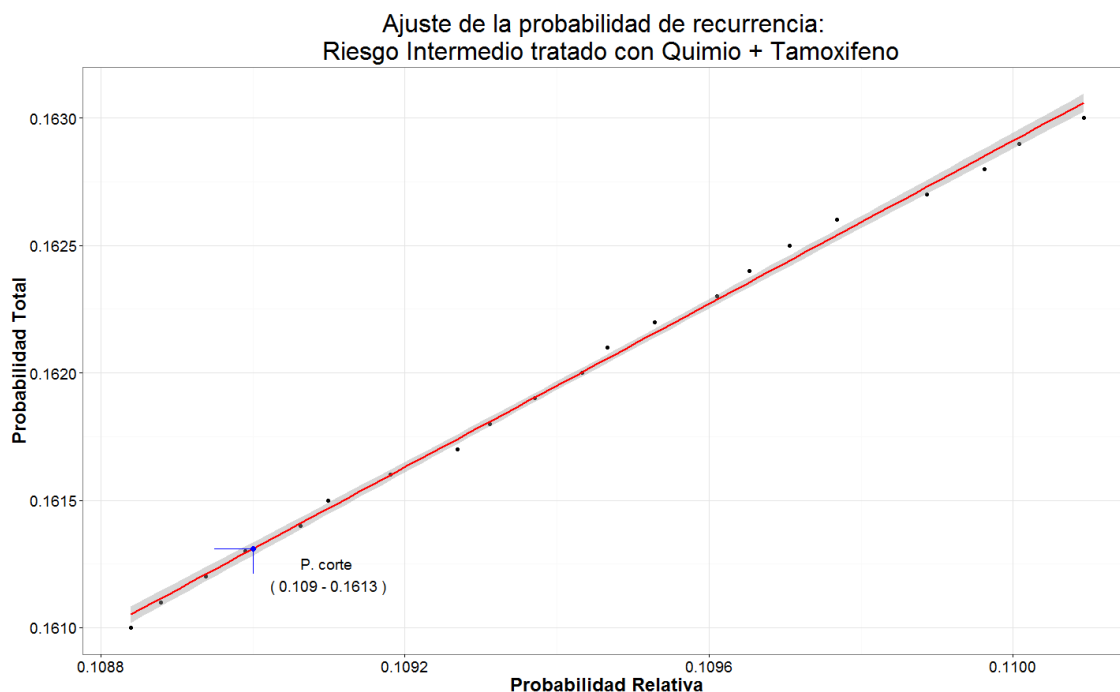


Figura de Anexos 11. Representación del modelo de ajuste de la probabilidad total de pacientes RS-Intermedio tratados con quimio + hormona.

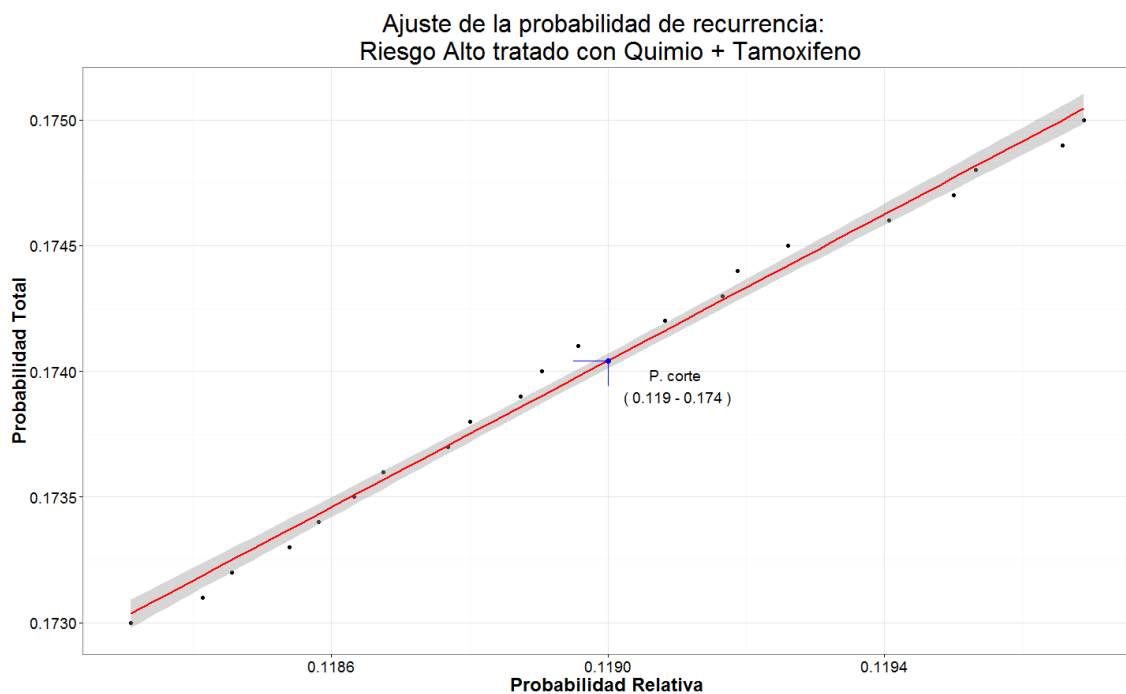
Anexos.

	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )	
Término independiente	-0.013366	0.002374	-5.63	1.99e-05	***
Pendiente	1.602525	0.021695	73.87	< 2e-16	***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1					
Error residual estándar:	3.75e-05	R2 ajustado:	0.9963		
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	5456		
R2 Múltiple:	0.9965	p-valor:	< 2.2e-16		

*Tabla de Anexos 18. Modelo del ajuste mediante regresión lineal de la probabilidad total de pacientes RS-Intermedio tratados con quimio + hormona.*

### Anexo VI.3.6. CALIBRADO DE PROBABILIDAD DE RECURRENCIA PARA RS ALTO Y QUIMIO + HORMONOTERAPIA.

La probabilidad de recurrencia total queda ajustada a 0,174. La representación y los parámetros del ajuste del modelo se recogen en la Figura de Anexos 12 y la Tabla de Anexos 19 respectivamente. Del mismo modo los gráficos sobre el ajuste del modelo se muestran en la Figura de Anexos 18.



*Figura de Anexos 12. Representación del modelo de ajuste de la probabilidad total de pacientes RS-Alto tratados con quimo + hormona.*

Anexos.

	Estimación	Error típico	Estadístico t	Pr(> t )
Término independiente	0.0006032	0.0040797	0.148	0.884
Pendiente	1.4574707	0.0342912	42.503	<2e-16 ***
Significación: " *** ": 0.001; " ** ": 0.01; " * ": 0.05; " . ": 0.1; " ": 1				
Error residual estándar:	6.495e-05	R2 ajustado:	0.989	
Grados de libertad:	19	Estadístico F:	1806	
R2 Múltiple:	0.9896	p-valor:	< 2.2e-16	

*Tabla de Anexos 19. Modelo del ajuste mediante regresión lineal de la probabilidad total de pacientes RS-Alto tratados con quimio + hormona.*

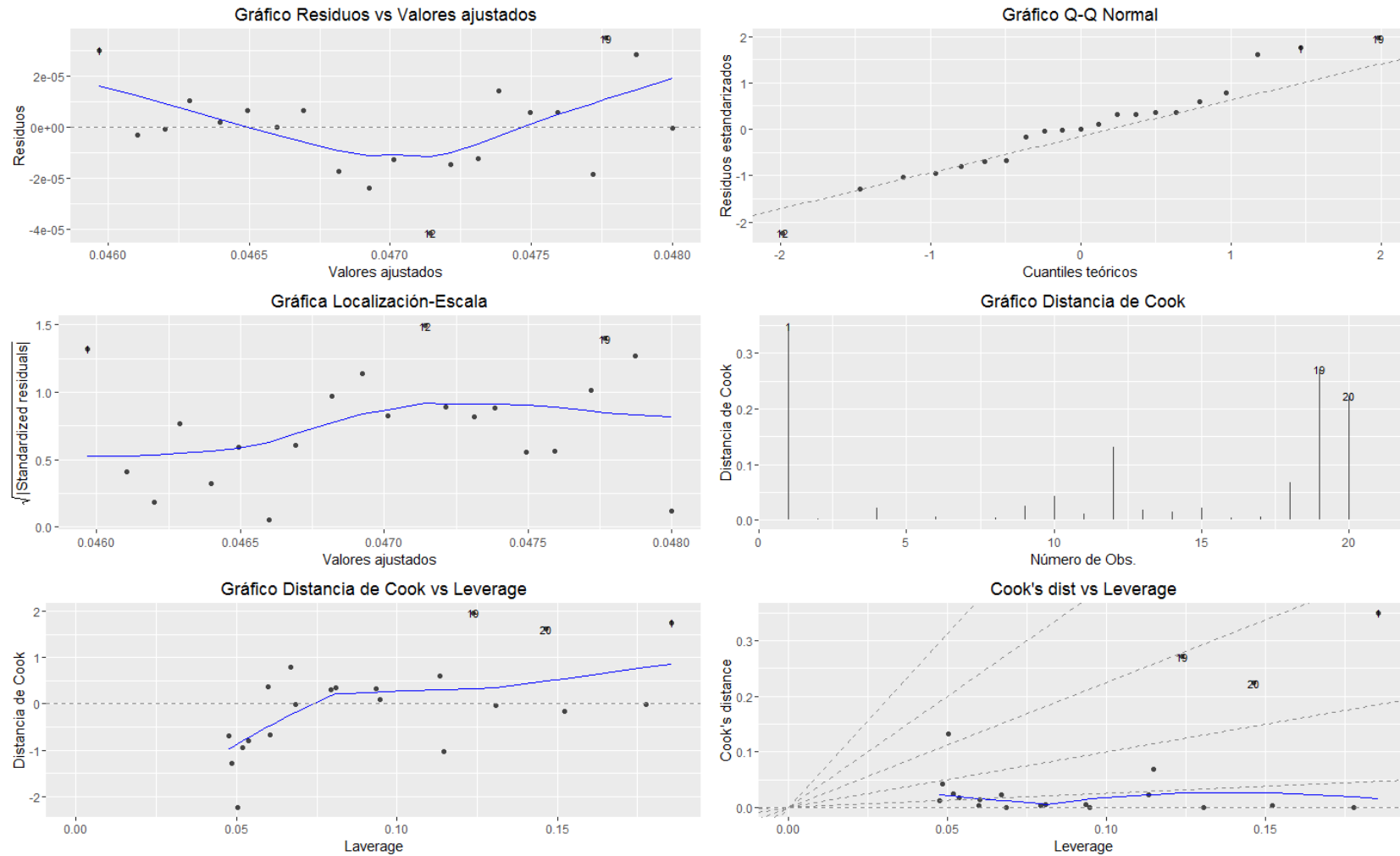


Figura de Anexos 13. Gráficos de ajuste del modelo lineal para pacientes RS-Bajo tratados con hormona.

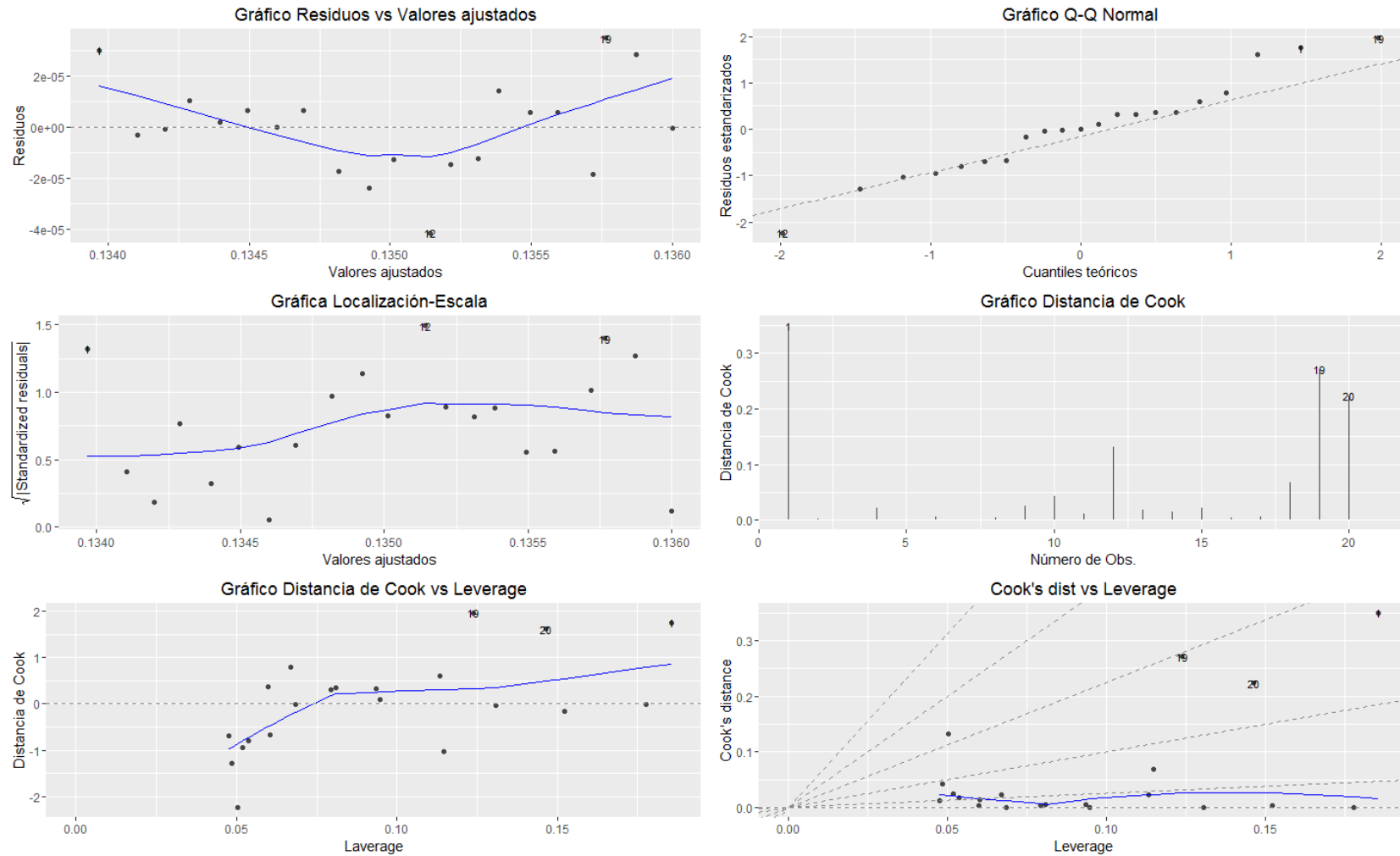


Figura de Anexos 14. Gráficos de ajuste del modelo lineal para pacientes RS-Intermedio tratados con hormona.



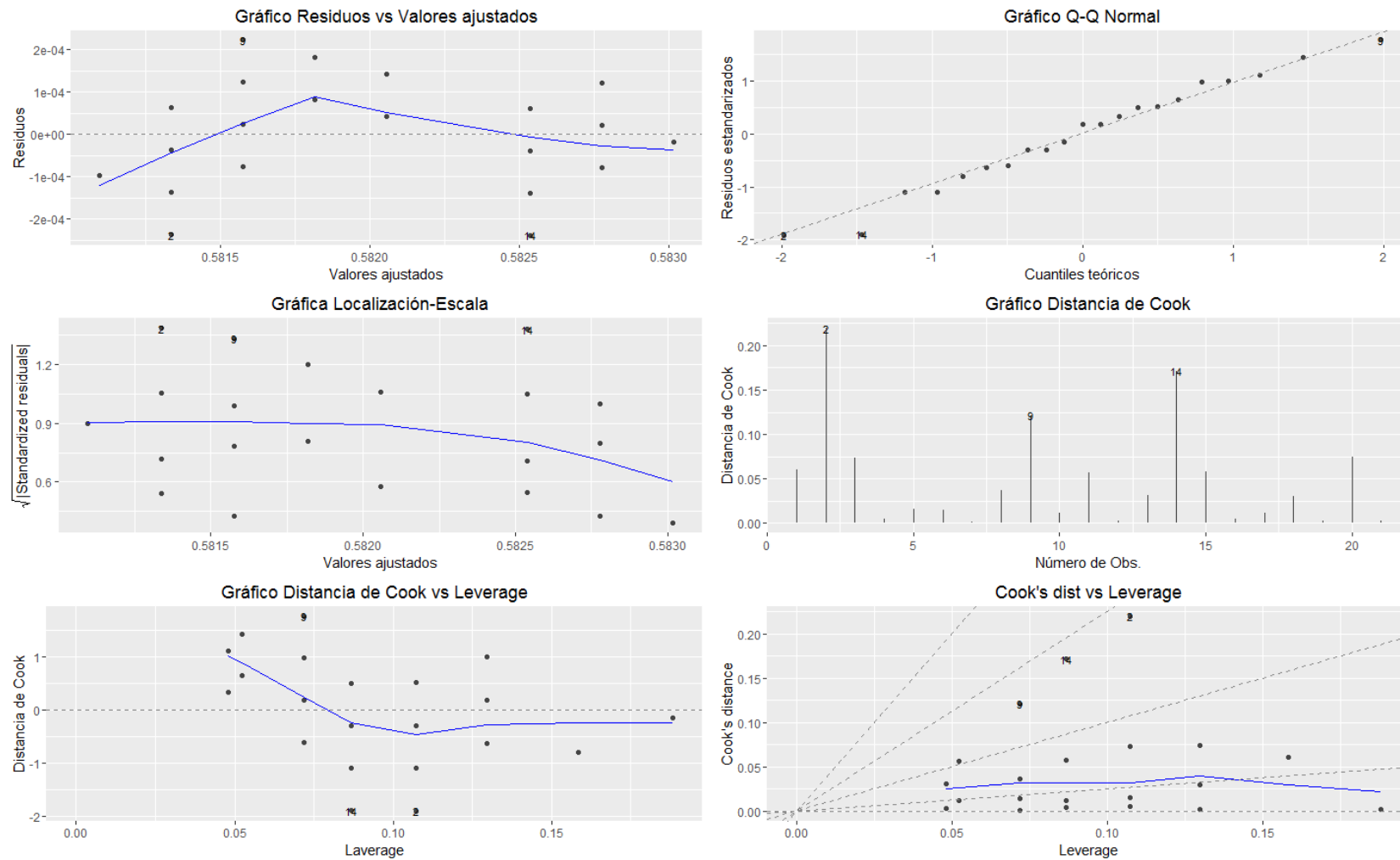


Figura de Anexos 15. Gráficos de ajuste del modelo lineal para pacientes RS-Alto tratados con hormona.

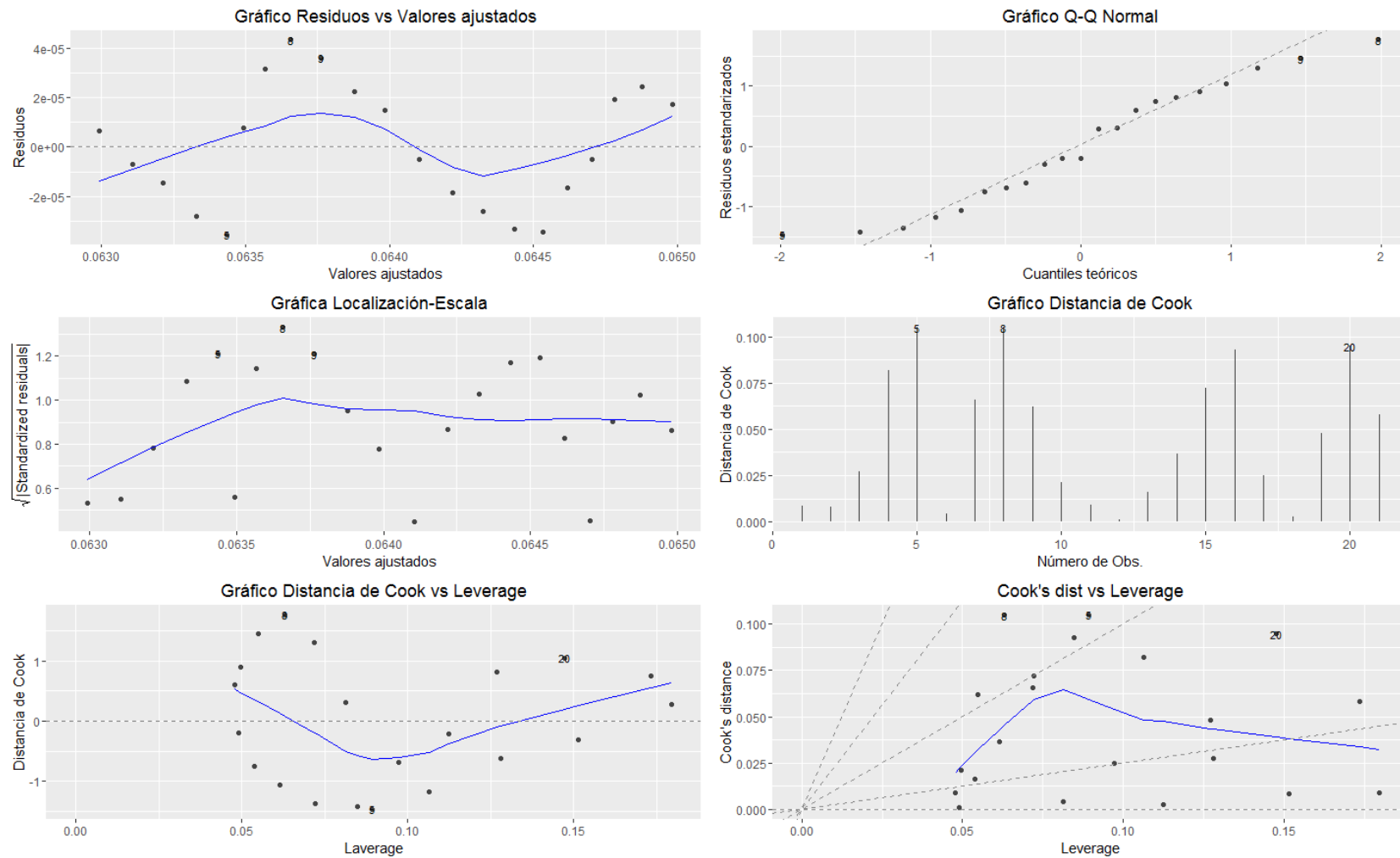


Figura de Anexos 16. Gráficos de ajuste del modelo lineal para pacientes RS-Bajo tratados con quimio + hormona.

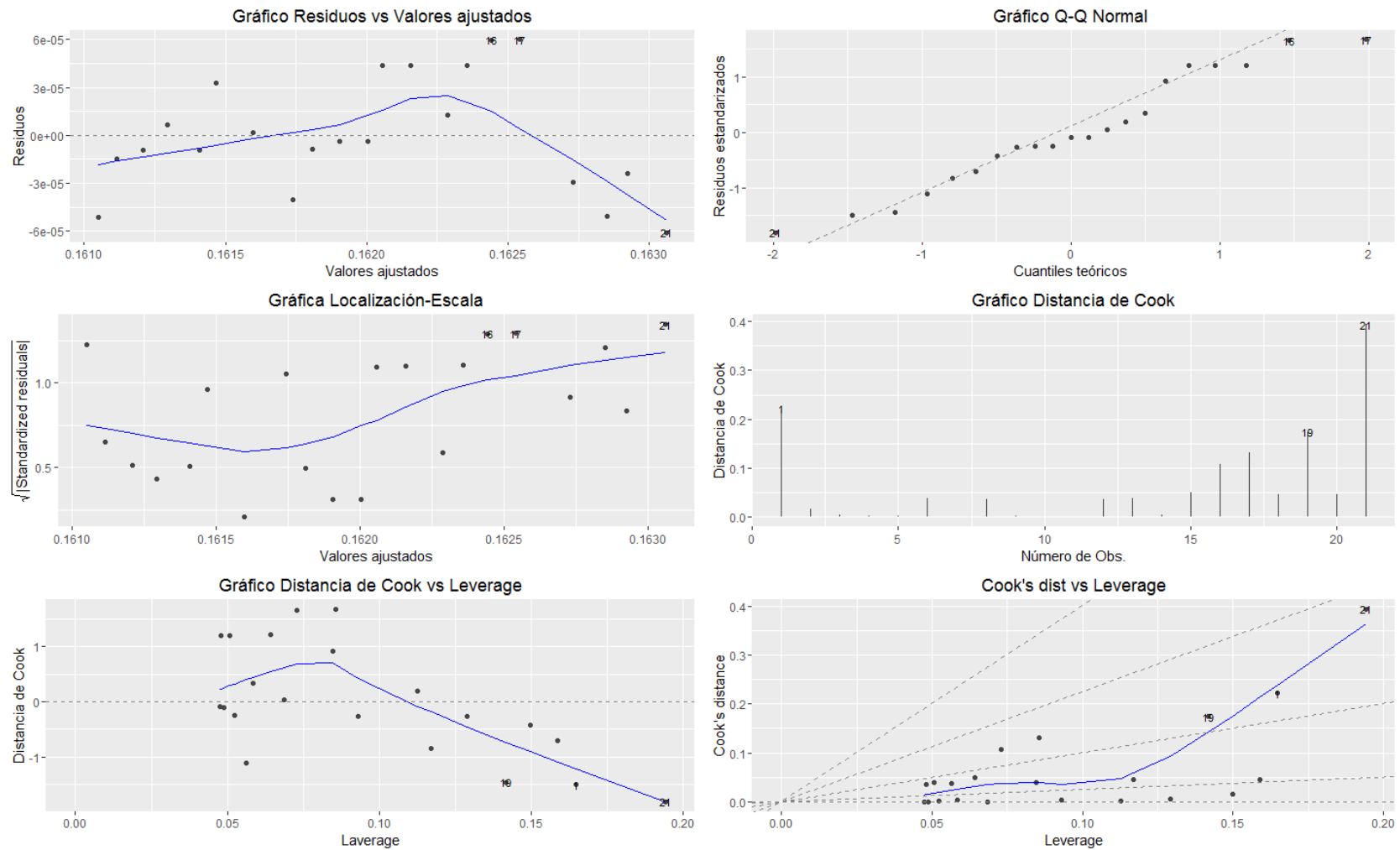


Figura de Anexos 17. Gráficos de ajuste del modelo lineal para pacientes RS-Intermedio tratados con quimio + hormona.

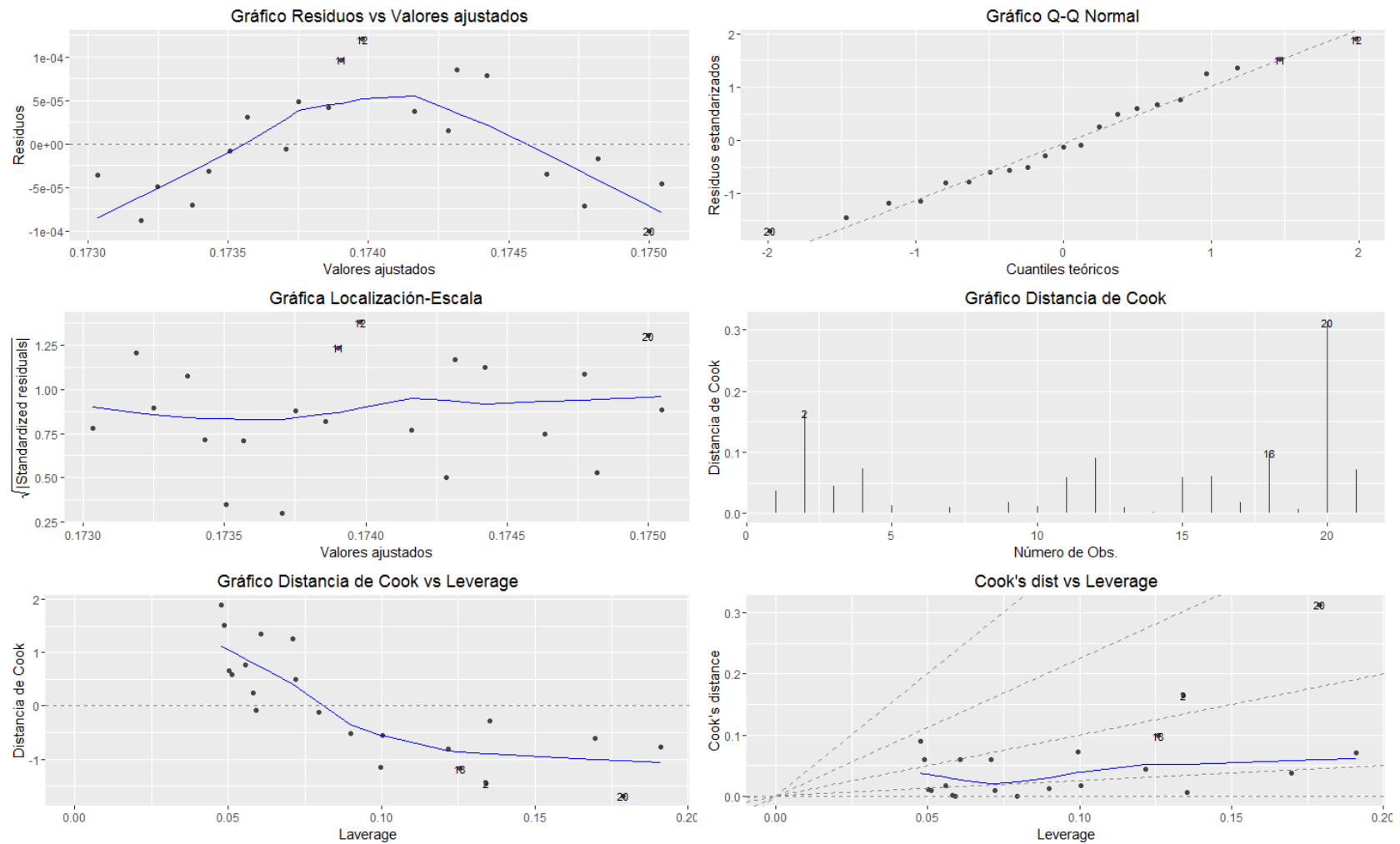


Figura de Anexos 18. Gráficos de ajuste del modelo lineal para pacientes RS-Alto tratados con quimio + hormona.

## ANEXO VII. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO.

### Anexo VII.1. CONJUNTO DE PLANOS COSTE-EFECTIVIDAD DEL ANÁLISIS PARAMÉTRICO.

A continuación se detallan los planos coste-efectividad representando las densidades de los resultados de las simulaciones probabilísticos de los diferentes modelos.

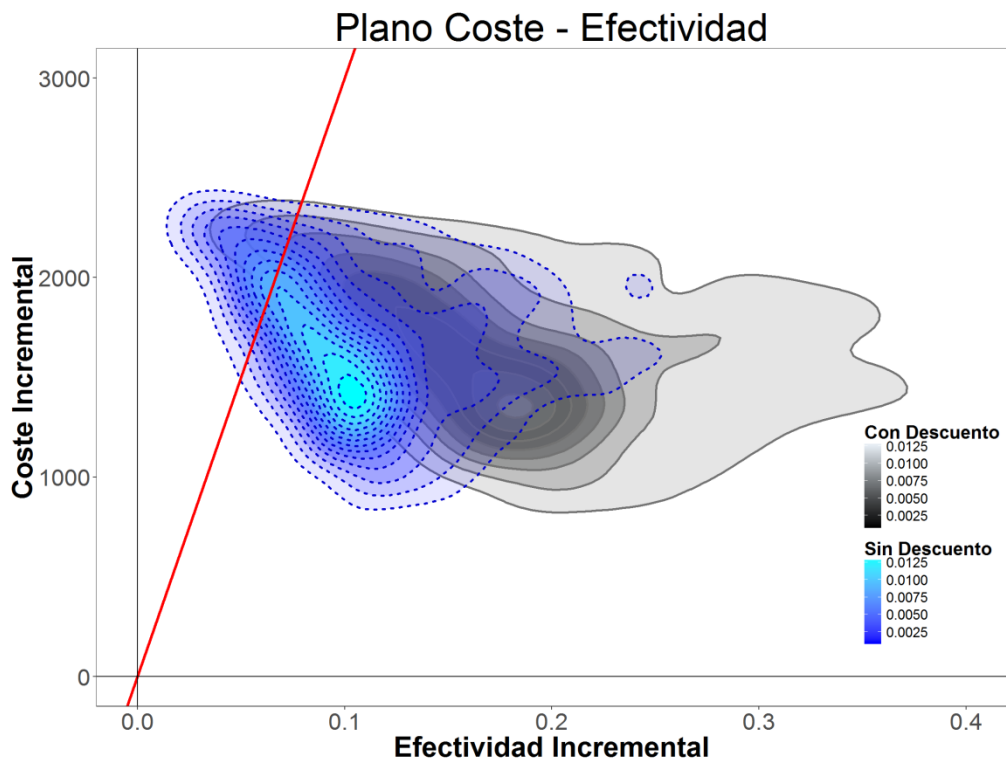


Figura de Anexos 19. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>18)/C. Histológicos con enfoque sanitario (con y sin descuento).

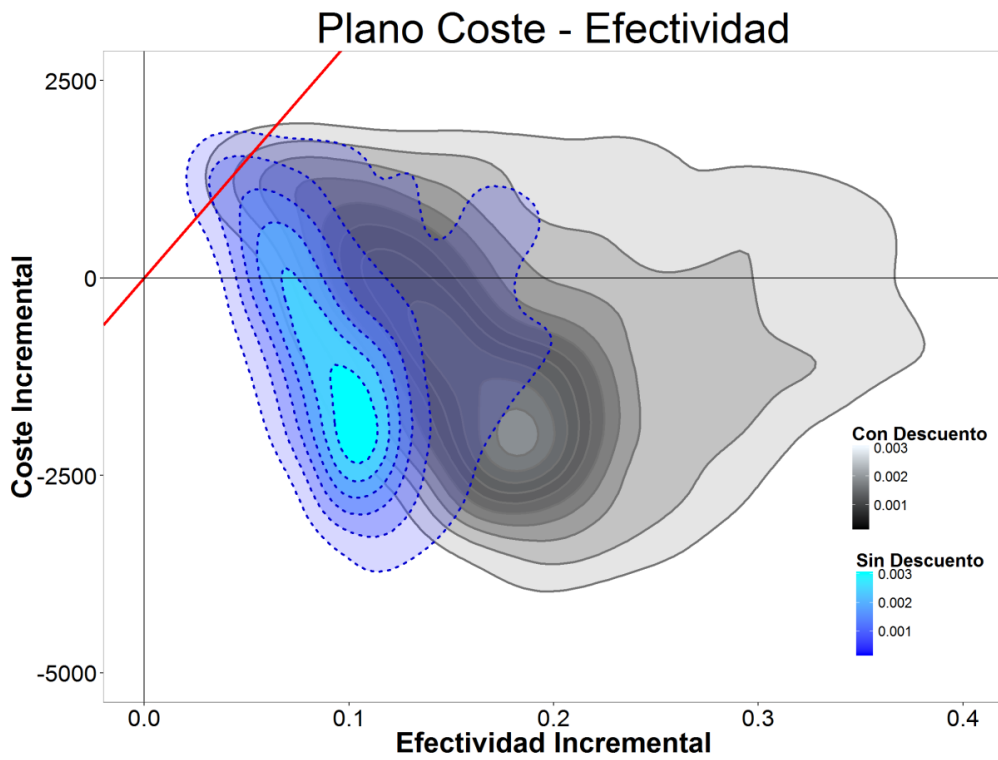


Figura de Anexos 20. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>18)/C. Histológicos con un enfoque social (con y sin descuento).

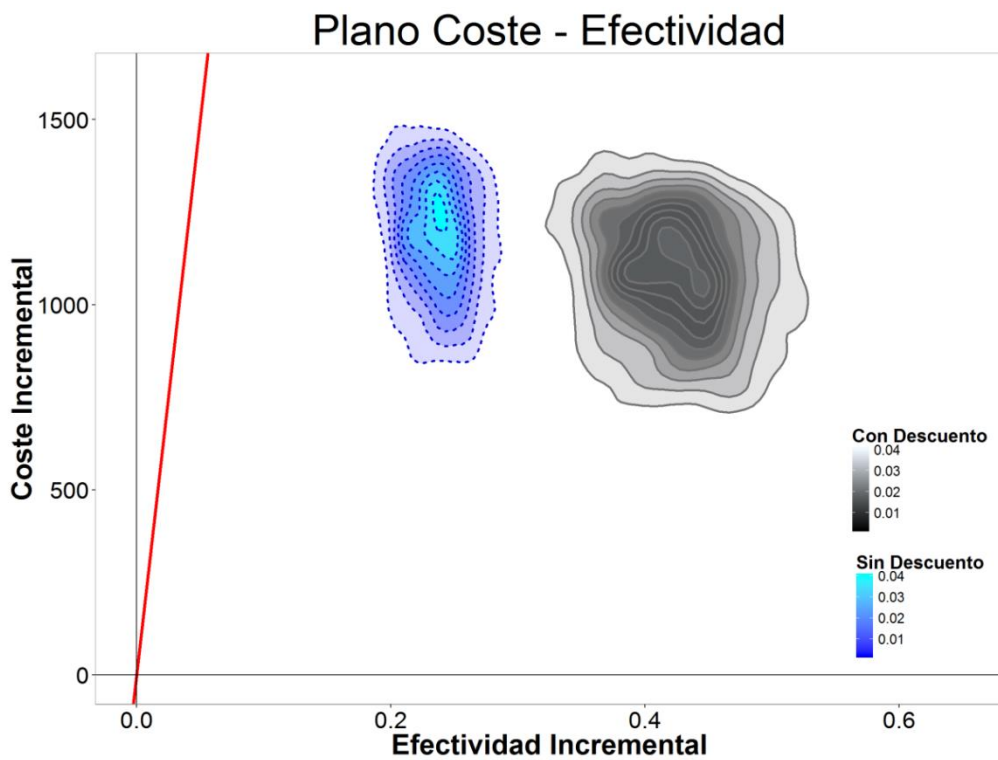


Figura de Anexos 21. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>25)/C. Histológicos con un enfoque sanitario (con y sin descuento).

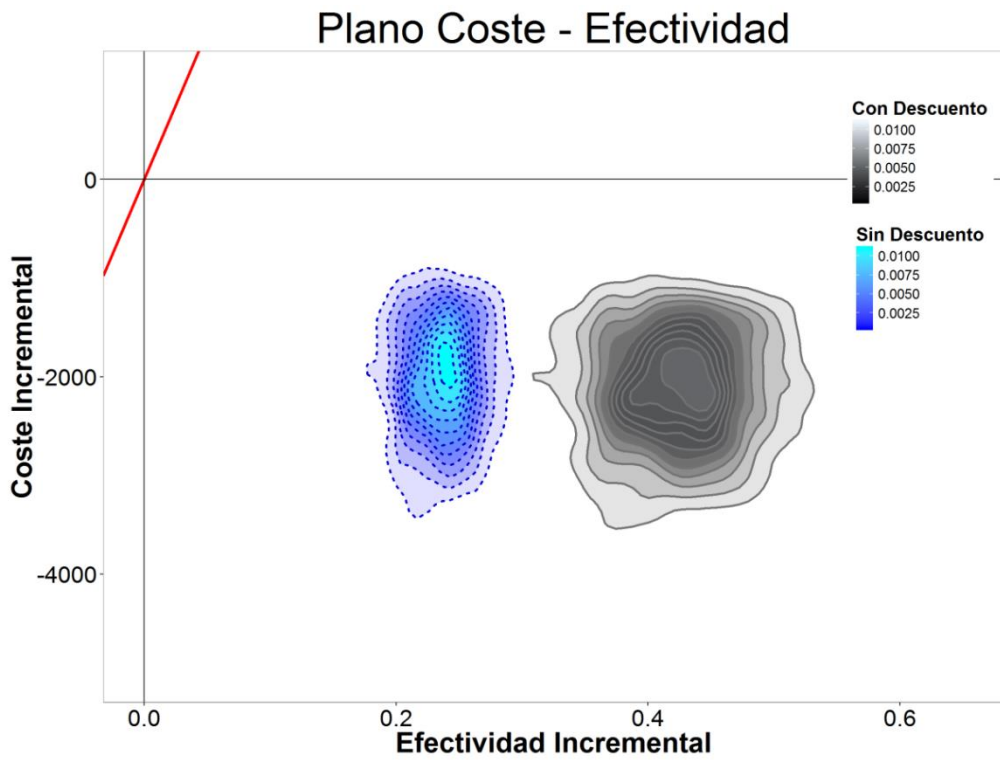


Figura de Anexos 22. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>25)/C. Histológicos con un enfoque social (con y sin descuento).

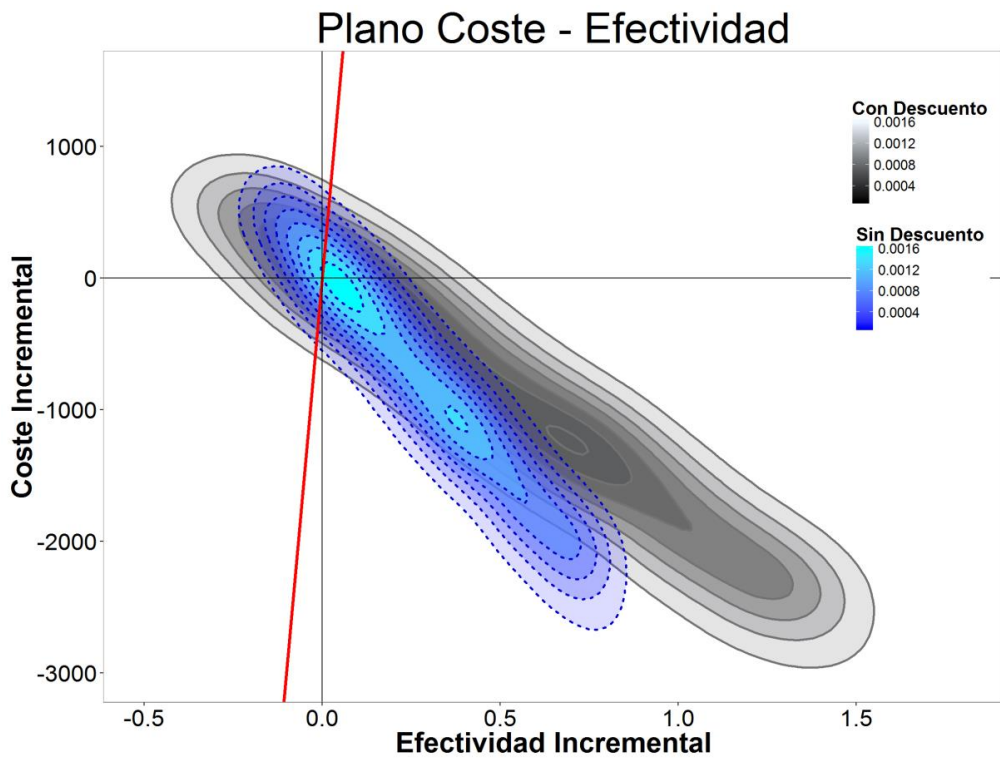


Figura de Anexos 23. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>25)/TMG (RS>25) con un enfoque sanitario (con y sin descuento).

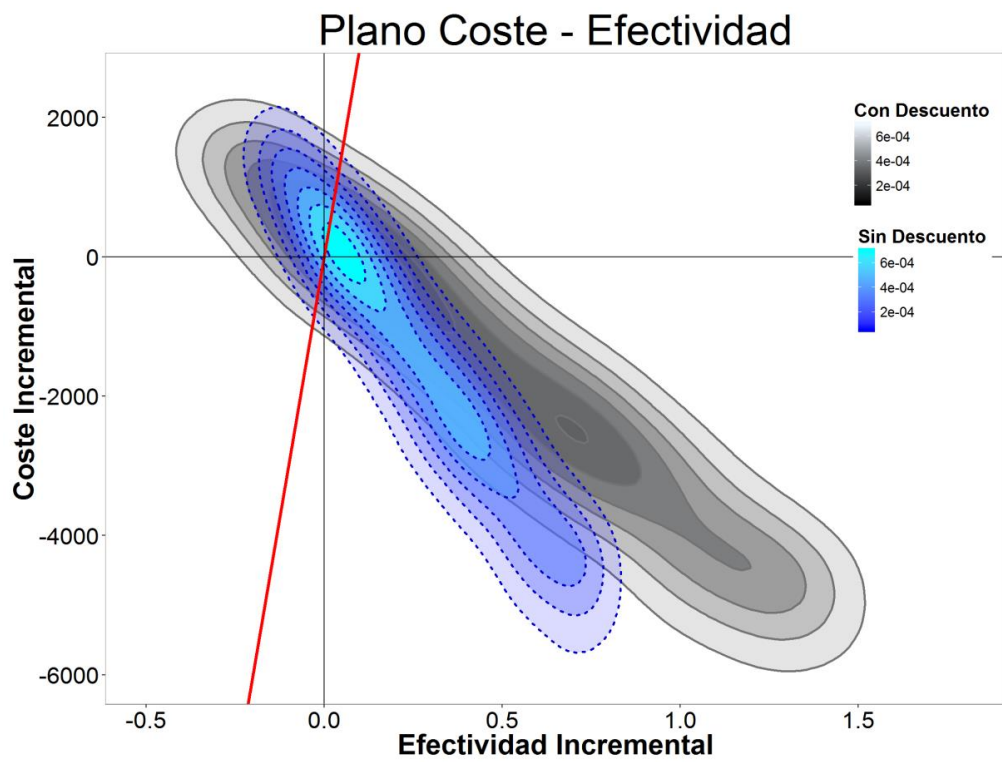


Figura de Anexos 24. Plano coste-efectividad del modelo TMG (RS>25)/TMG (RS>25) con un enfoque social (con y sin descuento).



## Anexo VII.2.CURVAS DE ACEPTABILIDAD DE LOS MODELOS PROBABILÍSTICOS.

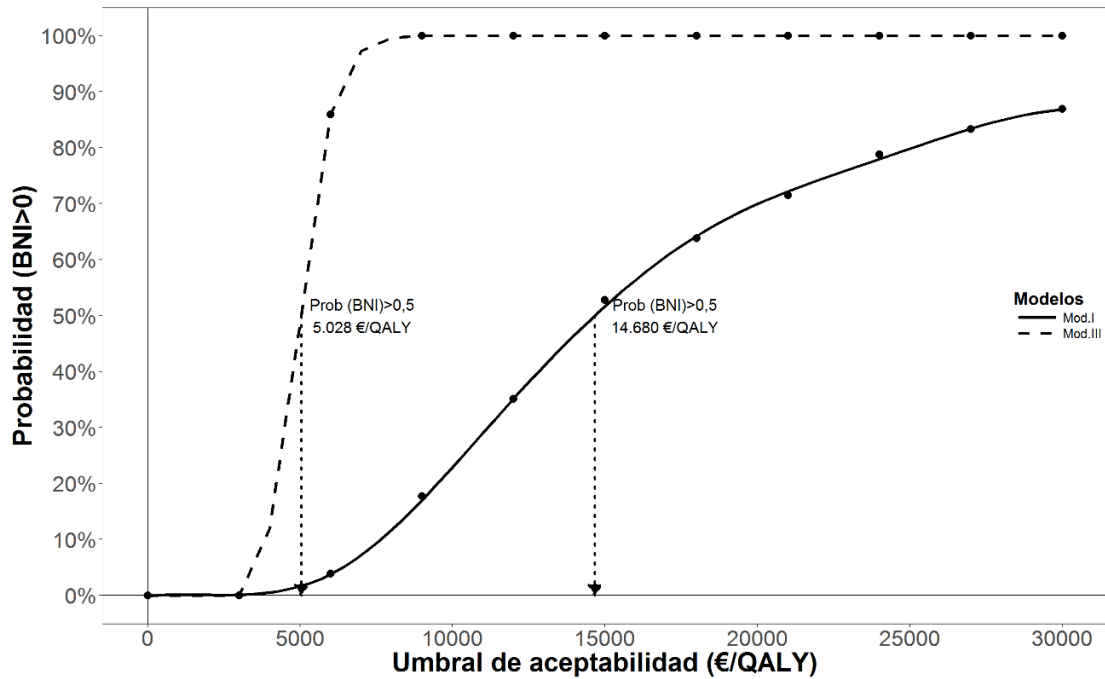


Figura de Anexos 25. Curva de aceptabilidad para la comparación del TMG (RS>18 y RS>25) con los criterios histoquímicos con un enfoque sanitario (Con descuento temporal).

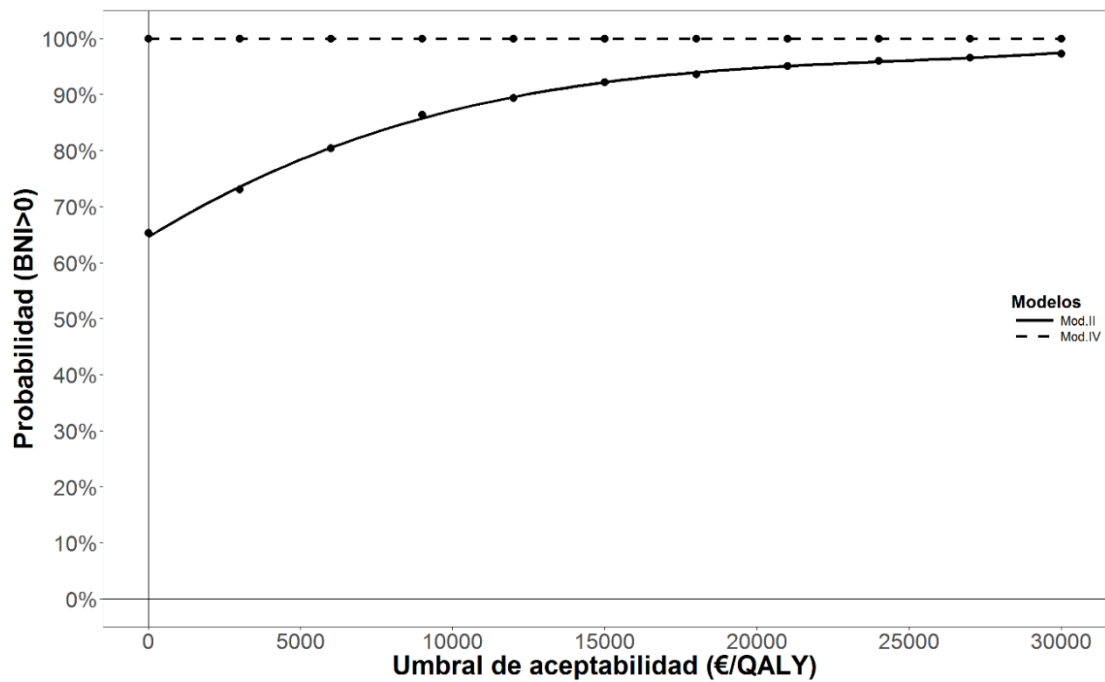


Figura de Anexos 26. Curva de aceptabilidad para la comparación del TMG (RS>18 y RS>25) con los criterios histoquímicos con un enfoque social.

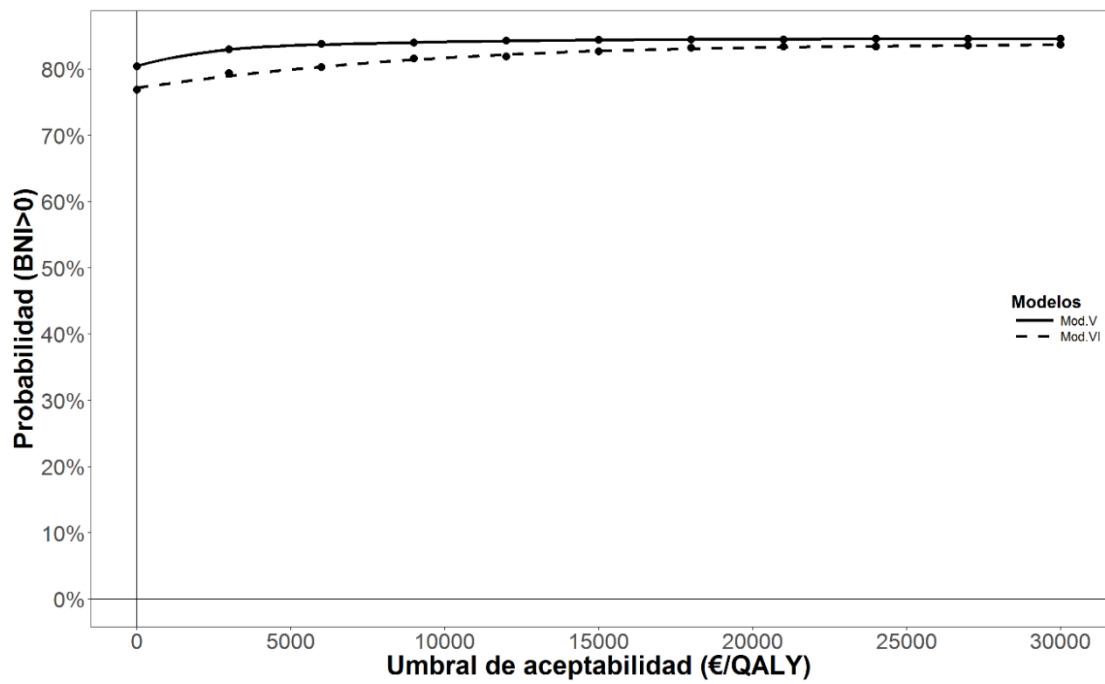
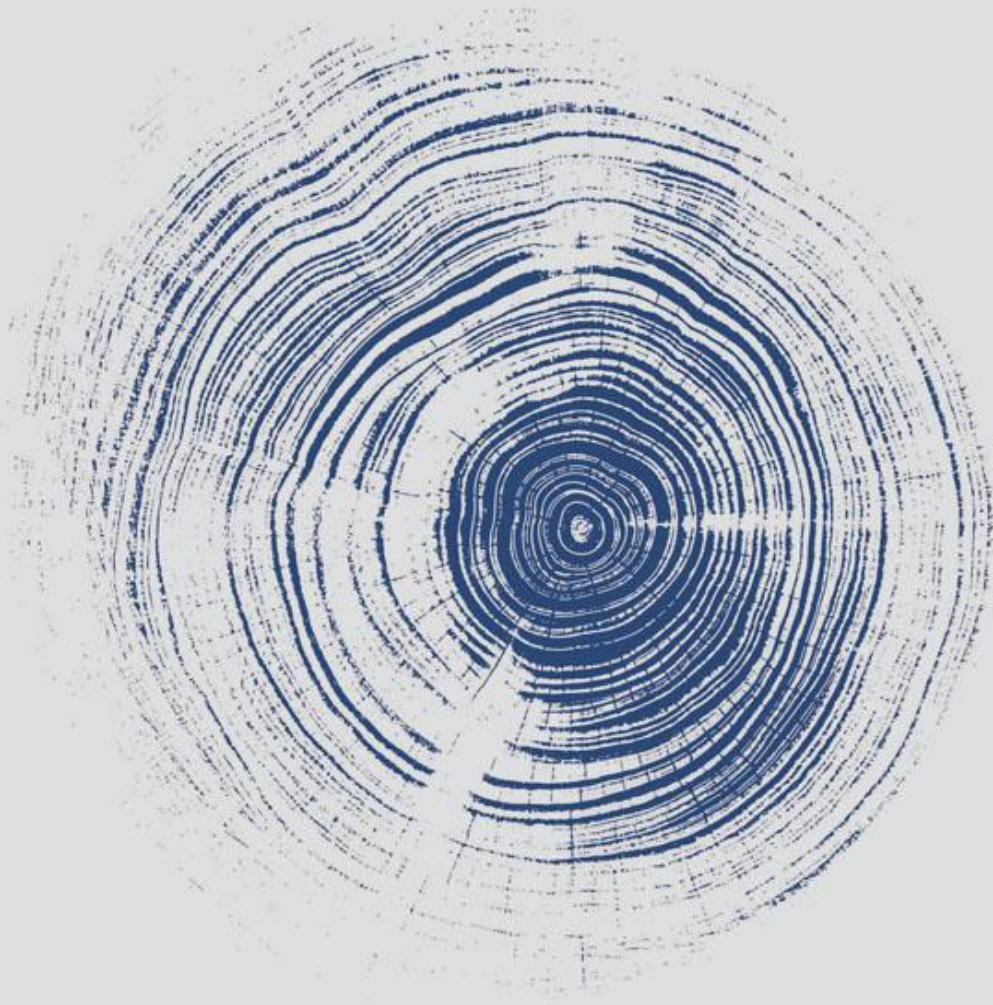


Figura de Anexos 27. Curva de aceptabilidad para la comparación del TMG-RS>18 con TMG- RS>25 con los enfoques sanitario y social.







ENPRESAGINTZA  
FAKULTATEA  
FACULTAD DE  
EMPRESARIALES