



ORIGINALES

Análisis coste-efectividad de aflibercept en combinación con FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico

C. Pericay¹, C. Frías², A. Abad³, M.^a J. Lamas⁴, M.^a Echave⁵, I. Oyagüez⁵, M. Rubio⁶, E. Giménez⁶, S. Naoshy⁷ y F. Joulain⁷

¹Servicio de Oncología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona. ²Servicio de Farmacia. Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona. ³Servicio de Oncología. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona. ⁴Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ⁵Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid. ⁶Departamento de Health Economics. Sanofi. ⁷Sanofi.

Resumen

Objetivos: Estimar el coste incremental por año de vida ganado (AVG) de la utilización de aflibercept en combinación con FOLFIRI como tratamiento de 2ª línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) previamente tratados con oxaliplatino.

Material y métodos: Basándose en los resultados del ensayo clínico VELOUR, se utilizó un modelo de Markov con 3 estados de salud (enfermedad estable, progresión y muerte) y ciclos de 2 semanas. La transición al estado de salud «progresión» implicaba interrumpir el tratamiento en 2ª línea y administrar una 3ª línea de tratamiento. La estimación de costes incluyó costes del manejo de la enfermedad (farmacológicos, acontecimientos adversos, administración, etc.). Costes y resultados en salud fueron descontados al 3% anualmente. Para probar la robustez del modelo se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Resultados: La administración de aflibercept + FOLFIRI como 2ª línea de quimioterapia aporta 1,78 AVG (21 meses de vida ganados). Con FOLFIRI se consiguen 1,43 AVG (17 meses). El coste del manejo clínico de aflibercept + FOLFIRI supone una inversión adicional de 13.564 € frente a FOLFIRI a lo largo de toda la vida del paciente, siendo el coste total de 38.346 € para aflibercept + FOLFIRI y 24.782 € para FOLFIRI. Se obtiene un RCEI (ratio coste efectividad incremental) de 38.931 €/AVG con aflibercept + FOLFIRI frente a FOLFIRI.

Conclusión: Aflibercept en combinación con FOLFIRI incrementa la supervivencia global frente a FOLFIRI, lo que supone una estrategia efectiva en el tratamiento de pacientes con CCRM. La relación coste-efectividad incremental de aflibercept en combinación con FOLFIRI supone una estrategia eficiente, coste-efectiva, para el Sistema Nacional de Salud.

PALABRAS CLAVE

Aflibercept; Cáncer; Colorrectal; Metástasis; Coste-efectividad

Cost-effectiveness analysis of aflibercept in combination with FOLFIRI in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

Abstract

Objectives: To estimate the incremental cost per life-year gained (LYG) of aflibercept in combination with FOLFIRI as second-line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients previously treated with oxaliplatin.

Methods: Based on clinical trial VELOUR results, a three-state Markov model (stable disease, progression and death) with 2-week cycle duration was designed. Transition to health state «progression» implied the interruption of second-line treatment and administration of a third-line treatment (post-second line chemotherapy). Cost estimation included disease management cost (pharmaceutical, adverse event management, administration costs, etc.). Both cost and outcomes were discounted (3% annually). Sensitivity analyses (SA) were performed to test model robustness.

Results: Administration of aflibercept + FOLFIRI as second-line treatment provided 1.78 LYG (21 life-months gained). With FOLFIRI 1.43 LYG (17 months) were obtained. The cost of the clinical management of aflibercept + FOLFIRI implied an additional investment of € 13,564 compared with FOLFIRI for a lifetime horizon, being total costs for aflibercept + FOLFIRI of € 38,346, compared to € 24,782 with FOLFIRI. In the cost-effectiveness analysis € 38,931/LYG was obtained with aflibercept in combination with FOLFIRI versus FOLFIRI.

Conclusion: Aflibercept in combination with FOLFIRI increased overall survival versus FOLFIRI, so it is an effective strategy in the treatment of patients with mCRC. Aflibercept in combination with FOLFIRI is an efficient strategy for second-line mCRC treatment from the National Health System perspective.

KEYWORDS

Aflibercept; Cancer; Colorectal; Metastasis; Cost-effectiveness

Farm Hosp. 2014;38(4):317-327

Farm Hosp. 2014;38(4):317-327

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mechave@porib.com (María Echave).

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo, con una incidencia que aumenta con la edad¹. En 2008, se diagnosticaron más de 1,2 millones de nuevos casos y aproximadamente un cuarto de los pacientes presentaba enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico². La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) no supera el 10%³.

El tratamiento estándar del CCRM no resecable, consiste en una 1ª línea de quimioterapia basada en un régimen de oxaliplatino o irinotecán en combinación con una fluoropirimidina. La actividad de estas combinaciones puede aumentar con la adición de un agente biológico. En España, las opciones más utilizadas en 1ª línea, son los regímenes basados en oxaliplatino⁴. Los pacientes que no puedan ser sometidos a la resección del tumor primario y las metástasis, progresarán a la 1ª línea, requiriendo una 2ª línea de tratamiento⁴. Según las guías SEOM, en aquellos pacientes que han recibido un régimen basado en oxaliplatino como 1ª línea, FOLFIRI (combinación de irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo) es el tratamiento de 2ª línea recomendado⁴.

El factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)) interviene en la formación de la neovascularización tumoral. El uso de agentes anti-VEGF-A, como bevacizumab, para el tratamiento de CCRM, aumenta la actividad antitumoral cuando se asocia a la quimioterapia convencional⁵.

Aflibercept (Zaltrap®, Sanofi, Regeneron) es una proteína de fusión que se une a VEGF-A, a VEGF-B y al factor de crecimiento placentario (PIGF). Aflibercept se une a VEGF-A con una afinidad 100 veces mayor que bevacizumab^{6,7}.

El estudio VELOUR⁸ demostró el beneficio de combinar aflibercept con FOLFIRI para el tratamiento del CCRM en pacientes que habían progresado tras quimioterapia previa basada en oxaliplatino. El objetivo de este trabajo fue estimar el coste incremental por año de vida ganado (AVG), de la utilización de aflibercept en combinación con FOLFIRI como tratamiento de 2ª línea en pacientes con CCRM previamente tratados con un régimen con oxaliplatino. Para determinar si, como resultado de este análisis, aflibercept + FOLFIRI se puede considerar una estrategia eficiente (coste-efectiva) frente a FOLFIRI, se utilizó como rango de disponibilidad a pagar de un AVG entre 30.000 € y 45.000 €⁹.

Material y métodos

Modelo

Se diseñó un modelo de Markov para simular la evolución de una cohorte de pacientes con CCRM en tratamiento con 2ª línea de quimioterapia.

Los modelos de Markov se caracterizan por requerir la definición de estados de salud entre los cuáles los pacientes pueden evolucionar. El modelo utilizado consideró 3 estados de salud: Enfermedad estable (2ª línea de tratamiento sin progresión de la enfermedad), progresión y muerte. El estado "enfermedad estable" se dividió en dos poblaciones de pacientes: pacientes en 2ª línea de tratamiento y pacientes que habían discontinuado la 2ª línea, sin progresión de la enfermedad, por acontecimientos adversos (AA), solicitud del paciente o decisión facultativa.

La duración de los ciclos de Markov se estableció en 2 semanas, es decir, cada paciente permanecía 2 semanas en cada estado de salud, coincidiendo con la frecuencia de administración de los ciclos de quimioterapia.

El modelo se iniciaba con la administración a toda la cohorte de pacientes de una 2ª línea de quimioterapia, que se mantenía mientras el paciente permaneciera en el estado de salud "enfermedad estable, en tratamiento".

La transición a "progresión" implicaba la interrupción del tratamiento activo pre-progresión y la administración de una línea subsiguiente.

La transición al estado "muerte" suponía la interrupción del tratamiento.

La figura 1 representa la estructura del modelo, con los estados de salud, las transiciones permitidas y las terapias recibidas en cada estado de salud.

Análisis económico

Los resultados proporcionados por el modelo se refieren a costes (€) totales y AVG de las alternativas evaluadas.

Los análisis coste-efectividad (ACE) pretenden estimar el coste por unidad de eficacia ganada, en este caso AVG adicional, que supone la administración de una estrategia frente a otra. El cálculo de coste/AVG adicional se realiza de manera incremental entre las estrategias evaluadas, mediante la diferencia de costes (Coste de aflibercept + FOLFIRI - Coste de FOLFIRI) dividido por la diferencia de eficacia (Eficacia de aflibercept + FOLFIRI - Eficacia de FOLFIRI).

Población

La población analizada en el modelo representa la población del ensayo clínico VELOUR⁸, pacientes con CCRM previamente tratados con un régimen basado en oxaliplatino.

Las características antropométricas para el cálculo de las dosis administradas, con un peso promedio de 70 kg y un área de superficie corporal media de 1,80 m², son representativas de pacientes oncológicos españoles¹⁰.

Horizonte temporal, perspectiva y tasa de descuento

El horizonte temporal considerado fue toda la vida de los pacientes, que correspondió aproximadamente a 15 años de modelización.

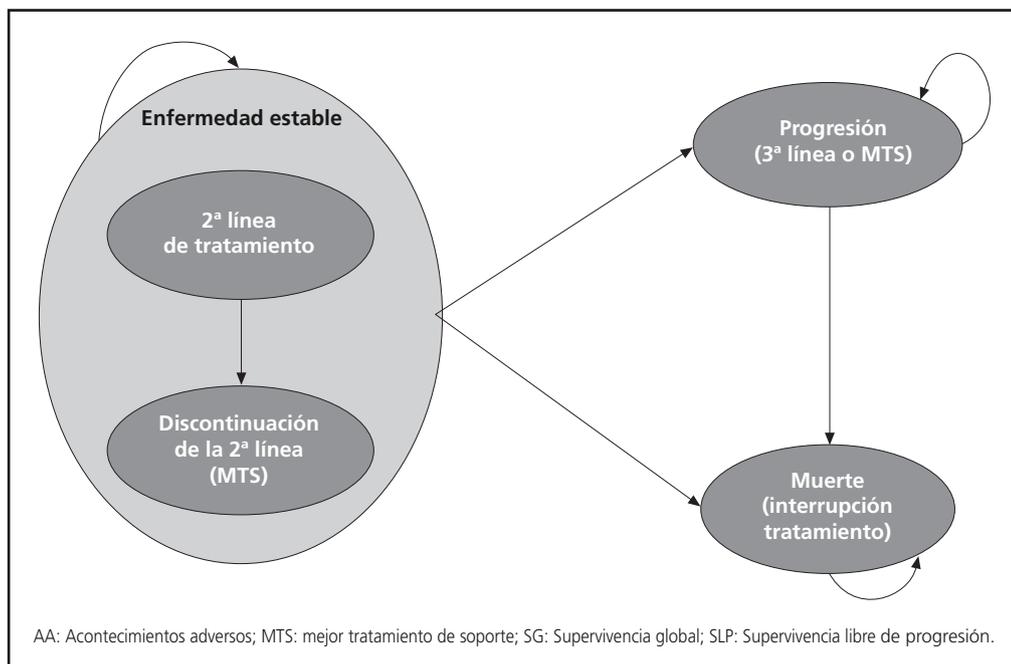


Figura 1. Representación esquemática del modelo.

La perspectiva considerada fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, considerándose sólo los costes directos sanitarios asociados al manejo de estos pacientes.

Siguiendo las recomendaciones de López-Bastida et al. sobre realización de evaluaciones económicas en España, se aplicó una tasa de descuento del 3% anual sobre costes y resultados en salud¹¹.

Datos clínicos

La información clínica empleada en el caso base procede del estudio VELOUR⁸.

Efectividad

La efectividad se estimó mediante la supervivencia de los pacientes, considerándose tanto supervivencia global (SG) como supervivencia libre de progresión (SLP).

Un elevado número de pacientes continuaron con vida tras finalizar el estudio, y sus datos de supervivencia no quedaron recogidos en la diferencia de mediana de SG (1,4 meses) reportada en el ensayo VELOUR⁸. Asimismo, las recientes guías de evaluación económica del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹² recomiendan la utilización de la media en lugar de la mediana en las evaluaciones económicas. Con el objetivo de realizar la mejor aproximación del beneficio clínico de aflibercept, se realizó un análisis post-hoc para extrapolar la SG más allá del horizonte temporal del ensayo clínico y obtener la media de SG. Se analizaron diferentes distribuciones (exponencial, Weibull, lognormal y loglogistic), el criterio de información de Akaike (AIC), el criterio de información de Bayesiano (BIC) y métodos gráficos para evaluar la bondad del ajuste. Como resultado de este

análisis, la distribución que mejor se ajustó para ambas ramas de tratamiento fue la loglogistic, obteniéndose una diferencia de 4,7 meses en la SG media entre las dos ramas de tratamiento. En esta proyección se consideró una ecuación diferenciada para cada brazo por separado y se estableció un límite para el horizonte temporal de 15 años¹³. Las guías del NICE recomiendan restringir el horizonte temporal cuando se consideran proyecciones de las curvas de SG con distribuciones loglogistic debido a la forma de la cola de su distribución¹³. Asimismo, siguiendo con la metodología utilizada en las evaluaciones económicas¹¹, cabe mencionar que para la estimación del ratio coste-efectividad incremental (RCEI) tanto los resultados económicos como los resultados clínicos fueron descontados mediante una tasa de descuento anual del 3%, por lo que la SG media obtenida en el ACE fue de 4,2 meses.

Acontecimientos adversos

En base a la información recogida en el ensayo VELOUR⁸, el modelo consideraba la posible aparición de AA asociados a la administración de la quimioterapia. La tabla 1 detalla los AA considerados con su frecuencia de aparición por terapia evaluada (grados 3/4).

Recursos sanitarios considerados en el modelo

Consumo farmacológico

El consumo farmacológico de la quimioterapia se estableció a partir del número de miligramos necesarios para alcanzar las posologías administradas en el estudio VELOUR⁸. Las dosis de FOLFIRI para ambos grupos fue-

Tabla 1. Acontecimientos adversos: tasa de aparición en función de la quimioterapia recibida y coste/ciclo del manejo (grados 3/4)

Acontecimiento adverso	Distribución de AA en pacientes tratados con		Coste de manejo de AA por paciente grados 3/4 (€, 2013)
	Aflibercept + FOLFIRI	FOLFIRI	
Neutropenia	25,2%	43,2%	99,87 €
Hipertensión	16,5%	2,1%	10,35 €
Diarrea	15,6%	10,6%	247,65 €
Estomatitis	9,4%	6,1%	1.517,50 €
Astenia	3,4%	4%	107,85 €
Hemorragia	2,2%	2,1%	4.187,59 €
Náuseas	1,1%	4,2%	28,46 €
Neuropatía periférica	0,7%	0,6%	0,52 €
Neutropenia febril	3%	2,1%	4.740,07 €
Otros	22,9%	25,0%	–
Total	100%	100%	–

ron: 180 mg/m² de irinotecán, 400 mg/m² de ácido folínico y 400 mg/m² en bolus seguido de 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo, todo administrado por vía intravenosa (iv) cada 2 semanas, y 3,87 mg/kg iv de aflibercept cada 2 semanas en combinación con FOLFIRI (aunque la ficha técnica establece 4 mg/kg, la cantidad administrada en el ensayo clínico fue de 3,87, debido a las reducciones de dosis observadas).

Para determinar la duración de tratamiento se consideró la media de ciclos del ensayo VELOUR¹⁴. De esta forma, el número medio de ciclos administrados en 2ª línea fue de 10 ciclos en los pacientes que recibieron FOLFIRI solo y 9,2 ciclos de aflibercept y 10,1 de FOLFIRI para los pacientes que recibían la combinación¹⁴. El coste del tratamiento farmacológico por ciclo con los dos tratamientos se muestra en la tabla 2.

Premedicación

Adicionalmente, el modelo consideraba la administración de premedicación antes de la quimioterapia para prevenir o minimizar la aparición de posibles AA.

Se asumió que todos los pacientes recibían el primer día de cada ciclo: ondansetrón 24 mg/iv, dexametasona 8 mg/iv y atropina 0,25 mg/iv. Adicionalmente, se estimó que un 20% de los pacientes puede sufrir vómitos refractarios requiriendo dosis continuadas de ondansetrón oral 8 mg/iv durante 3-5 días.

Tratamientos post-2ª línea de quimioterapia

La evolución de los pacientes al estado de salud "progresión" implicaba la interrupción de la terapia en 2ª línea (aflibercept con FOLFIRI o FOLFIRI) y la administración de una 3ª línea (post-2ª línea de quimioterapia) o Mejor Tratamiento de Soporte (MTS).

La posología y distribución de los tratamientos post-2ª línea (Tabla 3) fueron proporcionadas por un panel de

expertos en oncología y farmacia hospitalaria reflejando la práctica clínica habitual en España.

En el caso base el panel de expertos consideró que, tras progresar, el 72% de los pacientes recibiría una post-2ª línea de quimioterapia, mientras que el 28% restante recibiría únicamente MTS. Asimismo se consideró que el 100% de los pacientes que discontinuaban la 2ª línea permaneciendo en enfermedad estable recibiría MTS. El manejo clínico considerado como MTS fue estimado por el panel de expertos (Tabla 4).

El coste de los tratamientos farmacológicos completos por ciclo se recoge en la tabla 2.

Administración

Como reflejo de la práctica clínica en España, para la administración de la quimioterapia se consideró que el paciente realizaba una visita al hospital de día de oncología para cada sesión.

Tabla 2. Costes de tratamiento farmacológico por ciclo

	Coste (€)
<i>Combinación pre-progresión</i>	
FOLFIRI + Aflibercept	1.058,58
FOLFIRI	146,86
<i>Combinación post-progresión</i>	
FOLFOX	280,7
Irinotecán + cetuximab	1.670,7
Irinotecán + panitumumab	1.546,1
Bevacizumab + FOLFOX	1.310,9
Mitomicina + UTEFOS	26,2
Cetuximab monoterapia	1.600,9
Panitumumab monoterapia	1.476,3
Capecitabina oral	267,3

Tabla 3. Posologías y distribución de tratamientos post-2ª línea

Tratamiento quimioterapia post-2ª línea	Posología	% pacientes	N.º de ciclos
Cetuximab + irinotecán	Irinotecán: 180 mg/m ² iv, día 1. Cetuximab: 500 mg/m ² , día 1. Cada 2 semanas	18,0	7,2
Panitumumab + irinotecán	Panitumumab: 6 mg/kg, día 1. Irinotecán: 180 mg/m ² iv, día 1. Cada 2 semanas	10,8	7
Capecitabina	Capecitabina: 2.000 mg/m ² , días 1-14 con periodos de descanso de 7 días	10,8	5
FOLFOX	5-FU: 400 mg/m ² iv bolus + 1.200 mg/m ² infusión continua durante 2 días (total 2.400 mg/m ²) Leucovorina: 400 mg/m ² iv, días 1 y 2. Oxaliplatino: 85-100 mg/m ² iv, día 1. Cada 2 semanas	7,2	8
FOLFOX + bevacizumab	5-FU: 400 mg/m ² iv bolus + 1.200 mg/m ² infusión continua durante 2 días (total 2.400 mg/m ²) Leucovorina: 400 mg/m ² iv, días 1 y 2. Oxaliplatino: 85-100 mg/m ² iv, día 1. Bevacizumab: 5 mg/kg, día 1. Cada 2 semanas	7,2	8
Mitomicina + UTEFOS	Mitomicina C: 10 mg/m ² día 1. Utefos: 800 mg día 1. Cada 3 semanas	7,2	2,4
Panitumumab monoterapia	Panitumumab: 6 mg/kg, día 1. Cada 2 semanas	7,2	5
Cetuximab	Cetuximab: 500 mg/m ² , día 1. Cada 2 semanas	3,6	8

*Total 72%, 28% adicional recibe mejor tratamiento de soporte (MTS).

Tabla 4. Posologías y distribución del mejor tratamiento de soporte (MTS)

Tratamiento farmacológico	% Pacientes	Posología
<i>Analgésicos</i>	Morfina de liberación retardada	10%
	Metamizol en ampollas	60%
	Parche de fentanilo	50%
	Fentanilo comprimidos para chupar	10%
	Tramadol	20%
	Midazolam	90%
<i>Anticaquéticos</i>	Megestrol	40%
<i>Antieméticos</i>	Ondansetrón oral	30%
<i>Corticoides</i>	Dexametasona oral	45%
	Prednisona oral	45%

Tabla 5. Consumo de recursos (visitas médicas, pruebas de laboratorio y procedimientos) por cada periodo de 1 mes

	Enfermedad estable (tratamiento en 2.ª línea)		Enfermedad estable (MTS)		Progresión de la enfermedad (3.ª línea)		Progresión de la enfermedad (MTS)	
	N.º mensual	% pacientes	N.º mensual	% pacientes	N.º mensual	% pacientes	N.º mensual	% pacientes
<i>Visitas, consultas</i>								
Oncólogo	2	100	0,75	100	1,3	100	–	–
Urgencias	1	5	–	–	1	25	1	25
Dolor-paliativos	–	–	–	–	1	50	1	20
<i>Ingresos hospitalarios</i>								
Oncología	–	–	–	–	2,5 días	15	2,5 días	15
Cirugía	7 días	5 días	–	–	–	–	–	–
Cuidados paliativos	–	–	–	–	5 días	65	5 días	65
<i>Procedimientos diagnósticos</i>								
TAC abdominal	0,4	100	1	50	1	50	1	50
Hemograma	2	100	1	75	1,3	100	–	–
Bioquímica	2	100	1	75	1,3	100	–	–
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	–	–	–	–	1	100	1	100
Hemicolectomía	0,083 (1 anual)	5	–	–	–	–	–	–

Ingresos hospitalarios

En el modelo se asumió que el 5% de los pacientes podía ser intervenido de una hemicolectomía, requiriendo ingreso hospitalario en cirugía general de 7 días.

En pacientes en post-2ª línea de quimioterapia, el panel de expertos estimó que se producían 2,5 ingresos en oncología y 5 en cuidados paliativos en cada periodo de 4 meses, con una duración media de 10 y 20 días por ingreso, respectivamente

Visitas médicas y pruebas de laboratorio y procedimientos

La Tabla 5 detalla el número mensual de visitas médicas, pruebas de laboratorio y procedimientos estimado por el panel de expertos en los pacientes tratados tanto con una 2ª línea como con una post-2ª línea de quimioterapia. Los costes unitarios asociados a estos conceptos se reflejan en la Tabla 6.

Costes

El coste de manejo de cada AA evaluado fue estimado a partir de información desagregada de consumo de recursos proporcionada por el panel de expertos. La Tabla 1 incluye el coste total estimado.

Los costes farmacológicos se calcularon teniendo en cuenta el coste para el SNS, aplicando cuando correspondía la deducción establecida por el Real Decreto 8/2010¹⁵ sobre el precio del fármaco para el sistema público de salud obtenidos en Octubre de 2013¹⁶. Los costes unitarios

Tabla 6. Costes unitarios (€, 2013)

Recurso	Coste (€)
<i>Hospital de día¹⁷</i>	
Hospital de día oncología	221,91
<i>Visitas médicas¹⁷</i>	
Oncólogo	95,51
Unidad de cuidados paliativos	65,48
Urgencias	133,01
<i>Ingresos hospitalarios¹⁷</i>	
Unidad de cirugía	848,32
Unidad de cuidados paliativos	274,64
Unidad de oncología	509,71
<i>Pruebas y procedimientos¹⁷</i>	
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	15,66
Bioquímica	18,71
Hemicolectomía	2.755,03
Hemograma	4,36
TAC abdominal	98,96

de los recursos sanitarios no farmacológicos se obtuvieron de bases de datos de costes sanitarios¹⁷.

Todos los costes incluidos en el análisis se expresan en euros (€) del año 2013.

Análisis de sensibilidad

Para comprobar la robustez del modelo se realizaron análisis de sensibilidad (AS) determinísticos y probabilísticos. Los AS implican la modificación de los valores de los

parámetros usados en el caso base para determinar cuáles pueden tener influencia en el sentido de los resultados.

En los AS determinísticos se modificaron de forma univariante los valores de los siguientes parámetros:

- Horizonte temporal: 5 y 10 años.
- Tasa de descuento: Se utilizaron valores del 0% y 5%.
- Función para cálculo de SG: Se exploró la influencia de emplear una función Best fit log-logistic y una función Weibull.
- Número de ciclos de 2ª línea: Se aplicaron las medianas de ciclos de SLP, 7 y 9 ciclos para aflibercept y FOLFIRI y 8 para FOLFIRI y un escenario en el que en ambas ramas de tratamiento se administraban 10 ciclos.
- Distribución de los tratamientos post-2ª línea: Se analizó el impacto según el tratamiento administrado tras la progresión del paciente, considerando que el 100% de los pacientes recibiría una post-2ª línea de quimioterapia.
- Coste farmacológico de aflibercept por miligramo: se evaluó un coste un 10% por superior e inferior al caso base.
- Coste del tratamiento post-2ª línea: se evaluó un coste un 10% superior e inferior al caso base.

El AS probabilístico (ASP) se efectuó mediante 5.000 iteraciones de una simulación de Montecarlo. Las funciones aplicadas fueron distribución beta para tasas de AA, distribución normal para el peso y superficie corporal y gamma para los costes. En la distribución de los tratamientos tras discontinuación en enfermedad estable se aplicó una distribución Dirichlet para mantener la premisa de disponibilidad de tan solo un tratamiento subsecuente tras la

discontinuación. La distribución asociada al análisis de los tratamientos post-progresión se realizó mediante una función beta. Los resultados del ASP se muestran gráficamente en un plano coste-efectividad^{18,19}.

Resultados

La administración de aflibercept en combinación con FOLFIRI como 2ª línea de quimioterapia en pacientes con CCRm tras el fracaso con una 1ª línea que contuviera oxaliplatino aporta 1,78 AVG descontados. Con FOLFIRI se consiguen 1,43 AVG (Tabla 7).

El coste del manejo clínico de aflibercept en combinación con FOLFIRI supone una inversión adicional de 13.564 € frente a FOLFIRI a lo largo de toda la vida del paciente, siendo el coste total de 38.346 € para aflibercept + FOLFIRI y 24.782 € para FOLFIRI.

En el ACE se obtiene un RCEI de 38.931 € por AVG adicional obtenido con aflibercept en combinación con FOLFIRI frente a FOLFIRI.

En los AS determinísticos realizados los parámetros con mayor influencia en los resultados fueron el horizonte temporal, la distribución que ajusta los datos de la SG y el número de ciclos administrados en 2ª línea (Tabla 8, Figura 2).

Los resultados del resto de análisis realizados sobre las variables descritas supusieron modificaciones en márgenes inferiores a $\pm 7\%$ sobre el resultado del caso base.

En la figura 3 se representan gráficamente los resultados del ASP mediante el plano coste efectividad.

Discusión

Los resultados del presente análisis, concluyen que la administración de aflibercept en combinación con FOLFIRI

Tabla 7. Resultados del caso base del modelo coste-efectividad incremental

	Aflibercept + FOLFIRI	FOLFIRI	Diferencia
Años de vida ganados (AVG) descontados	1,78	1,43	0,348 (4,2 meses)
Años de vida ganados (AVG) no descontados	1,91	1,51	0,40 (4,8 meses)
Costes totales (€, 2013) descontados	38.346 €	24.782 €	13.564 €
Costes totales (€, 2013) no descontados	40.662 €	26.118 €	14.545 €
<i>Enfermedad estable</i>			
Costes farmacológicos	10.138 €	1.652 €	8.486€
Manejo de la enfermedad	4.545€	4.231€	314€
Coste AA	653€	257€	396€
<i>Progresión</i>			
Costes farmacológicos	2.854€	2.661€	193€
Manejo de la enfermedad	22.472€	17.317€	5.156€
RCEI; €/AVG de aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI			38.931 €/AVG

AA: Acontecimientos adversos; AVG: Años de vida ganados; RCEI: Ratio coste efectividad incremental.

Tabla 8. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en CB	Valor AS	Coste incremental (€)	AVG incrementales	RCEI (€/AVG)
Caso base (CB)			13.564	0,3484	38.931
Horizonte temporal	Toda la esperanza de vida de los pacientes*	5	11.475	0,2342	49.003
		10	12.938	0,3140	41.210
Tasa de descuento	3%	0%	14.545	0,4008	36.287
		5%	13.026	0,3199	40.718
Función para cálculo de SG	Loglogistic	BestFit- Loglogistic**	17.052	0,5429	31.409
		Weibull	11.363	0,2247	50.569
Nº ciclos de quimioterapia	9,2/10,1 Afibercept + FOLFIRI; 10 FOLFIRI (medias duración de tratamiento)	7/9 Afibercept / FOLFIRI; 8 FOLFIRI (medianas SLP)	11.924	0,3484	34.223
		10 ciclos ambas ramas	14.243	0,3484	40.878
Tipo de tratamiento post-2ª línea de quimioterapia	MTS: 28% Post-2ª línea de quimioterapia: 72%	MTS: 0% Post-2ª línea de quimioterapia: 100%	13.509	0,3484	38.773
Coste aflibercept	3,34 €/mg	+10%	14.391	0,3484	41.303
		-10%	12.737	0,3484	36.558
Coste del tratamiento post-progresión		+10%	13.993	0,3484	40.162
		-10%	13.135	0,3484	37.700

AS: Análisis de sensibilidad; AVG: Año de vida ganado; CB: Caso base; MTS: Mejor tratamiento de soporte; NA: No aplicable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión.

*En la práctica es el momento en el que un 0,5% de los pacientes se mantienen en el modelo (alrededor de los 15 años).

**2 segment piecewise fit.

como 2ª línea de tratamiento en pacientes con CCRm, que progresaron tras una 1ª línea de tratamiento con un régimen basado en oxaliplatino, es una estrategia más efectiva que la administración de FOLFIRI, aportando 1,78 AVG frente a 1,43 AVG. Estos resultados, que equivalen a un incremento en SG de 4,2 meses, corresponden a la utilización en el modelo de la curva de supervivencia con mejor ajuste estadístico a partir de los datos de SG del ensayo clínico¹³. Esta extrapolación se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones del NICE sobre análisis de supervivencia para evaluaciones económicas¹². En términos de costes, la terapia de aflibercept con FOLFIRI conlleva una inversión adicional de 13.564 €. En el presente modelo, la administración de aflibercept con FOLFIRI supone, por tanto, un coste de 38.931 € por AVG frente a la administración de FOLFIRI.

La teoría económica sugiere que, en la relación coste-efectividad, el valor umbral de disponibilidad a pagar debería reflejar el coste de oportunidad, aunque no es lo que realmente sucede en la práctica²⁰. Asimismo, el NICE en el Reino Unido, admite que en la evaluación de fármacos dirigidos a un número reducido de pacientes en fase terminal, con una esperanza de vida inferior a los 24 meses y que hayan demostrado aportar beneficios en términos de supervivencia, los umbrales fijados deberían flexibilizarse²¹.

La creación de la *Cancer Drugs Fund* (Fundación de Fármacos para el Cáncer) en Inglaterra, pretendía facilitar el

acceso de los pacientes a fármacos pendientes de evaluación por el NICE o que tras su evaluación hubieran sido rechazados en base a criterios de coste-efectividad²².

Estrategias similares que apliquen criterios más flexibles para el reembolso de algunas innovaciones terapéuticas, principalmente de medicaciones oncológicas, han sido también propuestas en otros entornos como Nueva Zelanda²³.

Aunque la mayoría de las publicaciones utilizan como referencia un valor entre 30.000 y 45.000 €/AVG⁹, en España no existe consenso público oficial sobre la disponibilidad a pagar por cada AVG, y sería recomendable utilizar argumentos similares a los anteriormente expuestos a la hora de decidir la inclusión de nuevos fármacos, particularmente de medicamentos oncológicos, en el sistema público.

Como limitaciones y posibles sesgos del ACE, cabría comentar el carácter teórico inherente a cualquier modelización, que en ocasiones no refleja la práctica clínica.

La validez de los modelos económicos está condicionada por la calidad de los datos en los que se basa. En nuestro caso, la fuente principal de información fue el estudio pivotal VELOUR⁸, a través del que se obtuvo la indicación analizada en el modelo. La utilización en evaluaciones económicas de datos procedentes de ensayos clínicos, enmascarados y aleatorizados es discutible, debido a que la rigidez de los criterios de inclusión hace que no sean representativos de la práctica clínica habitual,

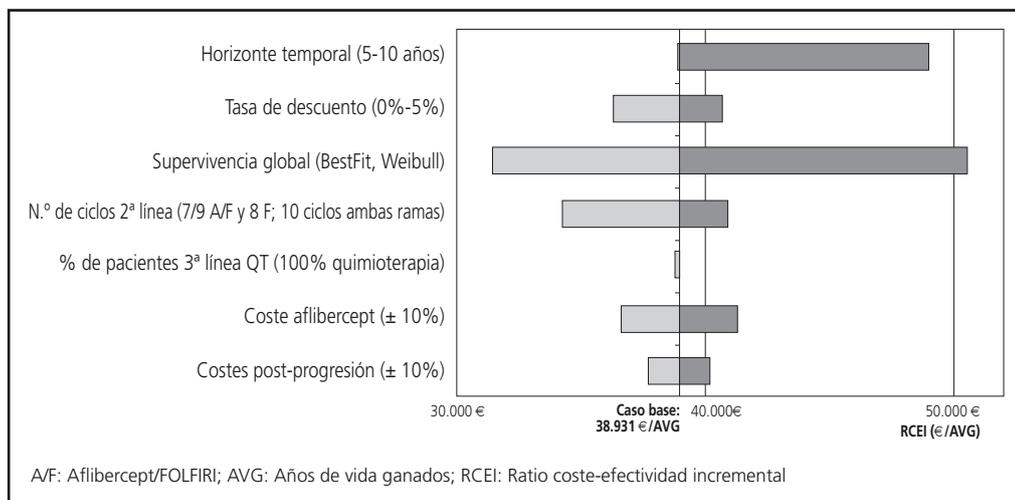


Figura 2. Análisis de sensibilidad univariante - TORNADO.

principalmente cuando se emplean datos de estudios multinacionales en evaluaciones económicas a nivel local²⁴. Sería ideal que en el proceso de inclusión de nuevas terapias, los decisores pudieran disponer de resultados obtenidos con datos prospectivos de los tratamientos a lo largo del tiempo. Sin embargo la imposibilidad de contar con esta información, hace que el empleo de datos procedentes de ensayos clínicos sea necesario a pesar de sus limitaciones²⁵.

Otra limitación es el diseño basado en función de una cohorte poblacional que imposibilita tener en cuenta las características individuales de los pacientes, y las posibles variaciones entre sujetos.

A pesar de las limitaciones comentadas, las premisas adoptadas son razonables y conservadoras y los AS confirman la robustez del modelo y de los resultados obtenidos.

El horizonte temporal, la distribución para ajustar la SG y el número de ciclos administrados en 2ª línea, parecen ser los parámetros asociados a mayor variación. En el caso base, se optó por el horizonte temporal de

toda la vida del paciente para poder incluir todos los costes y efectos relevantes del tratamiento, pero dado que la perspectiva a largo plazo requiere extrapolación de los datos de supervivencia, el horizonte temporal fue uno de los parámetros modificados en el AS. Los resultados muestran que a partir de los 5 años sólo se obtienen mejoras marginales del RCEI. Respecto a la distribución utilizada en el modelo, aunque la que mejor se ajusta es la log-logistic, se analizaron otras distribuciones y el AS muestra que los resultados del RCEI se encuentran en un rango de 31.409 €/AVG y 50.569 €/AVG con las distribuciones best-fit log-logistic (sin límite temporal) y la distribución Weibull (15 años), respectivamente.

Otros estudios han estimado la eficiencia de tratamientos para el CCRm en España. La eficiencia de cetuximab con irinotecán en pacientes con CCRm refractarios al tratamiento previo con irinotecán se estimó en 49.118 €/AVG²⁶. Por otro lado, la combinación de bevacizumab con FOLFIRI en 1ª línea se asoció con un RCEI de 149.126

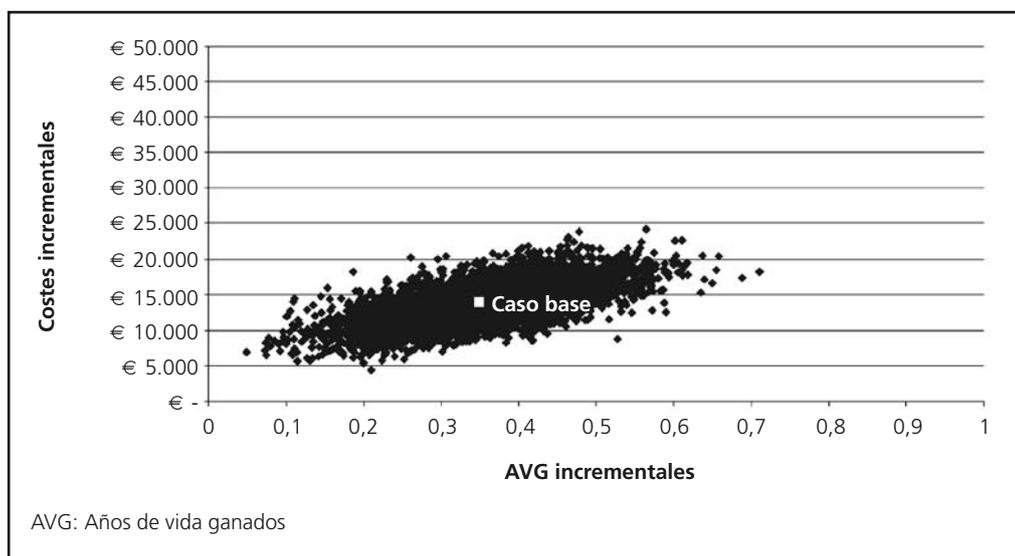


Figura 3. Plano coste-efectividad.

€/AVG²⁷. Ambos RCEI son superiores al obtenido en el presente modelo, para aflibercept con FOLFIRI.

Las evaluaciones económicas de intervenciones oncológicas son cada vez más frecuentes en la literatura médica, debido probablemente al elevado coste que se suele asociar al tratamiento del cáncer^{28,29}. Sin embargo, el debate no sólo se centra en los costes económicos, sino en las relativas mejoras a nivel de efectividad, ya que los fármacos orientados a población con enfermedades metastásicas aportan ganancias en supervivencia o calidad de vida, marginalmente superiores a otras alternativas existentes en el mercado³⁰.

Conclusiones

Aflibercept en combinación con FOLFIRI incrementa la supervivencia global frente a FOLFIRI. Teniendo en cuenta un umbral aceptable en España de disponibilidad a pagar para un AVG adicional por debajo de 45.000€⁹, aflibercept en combinación con FOLFIRI, además de una estrategia efectiva, se puede considerar una estrategia eficiente en el tratamiento de pacientes con CCRm, siendo el RCEI de aflibercept con FOLFIRI frente a FOLFIRI de 38.931€ por AVG. Resultados de evaluaciones económicas como los del presente estudio deberían ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica, dado que la incorporación de aflibercept al tratamiento del CCRm supone la adopción de una tecnología innovadora que aumenta la supervivencia a un coste razonable para el SNS.

Fuente de financiación

Este estudio ha sido financiado por Sanofi. Empleados de Sanofi han estado involucrados en el diseño del estudio, la edición, revisión del manuscrito y en la decisión de su publicación.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido realizado por Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, una empresa consultora independiente que ha recibido financiación de Sanofi. Los miembros del panel de expertos recibieron financiación de Sanofi y han actuado como consultores para otras empresas farmacéuticas.

Bibliografía

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. Cancer Statistics Review, 1975-2008. SEER National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (4): 765-81.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58 (2): 71-96.
- Casado-Saenz E, Feliu J, Gomez-España MA, Sanchez-Gastaldo A, Garcia-Carbonero R. SEOM Clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer 2013. *Clin Transl Oncol*. 2013; 15 (12): 996-1003.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 5): v93-7.
- EMA 2012. Summary of opinion (initial authorisation). Zaltrap (aflibercept). Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002532/WC500134834.pdf. (acceso 25 de noviembre 2013).
- FDA 2012. FDA approves Zaltrap for metastatic colorectal cancer. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm314372.htm> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Van Cutsem E, Taberero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKeendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (28): 3499-506.
- De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007; 4 (3): 97-107.
- Vieitez JM, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con bevacizumab y cetuximab. *Rev Esp Econ Salud*. 2011; 10 (1): 3-10.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010; 24: 154-70.
- Decision Support Unit (DSU) at School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK. NICE DSU Technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. March 2013. Disponible en URL: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.pdf> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Joulain F, Proskorovsky I, Allegra C, Taberero J, Hoyle M, Iqbal SU, Van Cutsem E. Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109 (7): 1735-43.
- United BioSource Corporation (UBC) Internal Sanofi Report. Cost-effectiveness Analysis of Aflibercept in Combination with FOLFIRI in the Second-line Treatment of mCRC. Project Number I M-11645-002(based on VELOUR trial data).
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de Mayo 2010:126. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo Plus 2010. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Oblikue Consulting. Base de datos sanitarios eSalud. Disponible en URL: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Meckley LM, Greenberg D, Cohen JT, Neumann PJ. The adoption of cost-effectiveness acceptability curves in cost-utility analyses. *Med Decis Making*. 2010; 30 (3): 314-9.
- Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess*. 1999; 3 (2): 1-134.
- Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittelman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making*. 2002; 22: 417-30.

21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life extending, end of life treatments. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/media/D45/1E/GuideToMethodsTechnologyAppraisal2013.pdf> (acceso enero de 2014).
22. Department of Health. The Cancer Drugs Fund. Guidance to support operation of the Cancer Drugs Fund in 2011-12. Disponible en URL: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_125449.pdf (acceso 25 de noviembre de 2013).
23. Pharmaceutical Management Agency. PHARMAC's Decision Criteria Review. Disponible en URL: http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/399/consultation-2013-05-17-decision-criteria-review.pdf (acceso 16 de diciembre de 2013).
24. Willke RJ, Glick HA, Polsky D, Schulman K. Estimating country-specific cost-effectiveness from multinational clinical trials. *Health Econ.* 1998; 7: 481-93.
25. Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride JE. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (4): 671-82.
26. Carnero GR. Impacto del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con erbitux (cetuximab). *Rev Esp Econ Salud.* 2005; 4 (3): 179-82.
27. Casado MA, Benavides M, Cajaraville G, Carreras MJ, Taberero JM. Análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2007; 6 (2): 106-18.
28. Bach PB. Costs of cancer care: a view from the centers for Medicare and Medicaid services. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (2): 187-90.
29. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (2): 180-6.
30. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (15): 1044-8.