

Cómo citar este artículo:

Del Río-Valencia JC, Asensi-Díez R, Villalobos-Torres L, Clopés-Estela A, Fraga-Fuentes MD. Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados. *Farm Hosp.* 2018;42(5):204-211.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados

Economic evaluation of the GENESIS-SEFH report of olaratumab with doxorubicin in soft tissue sarcoma in advanced stages

Juan Carlos del Río-Valencia¹, Rocío Asensi-Díez², Lorenzo Villalobos-Torres¹, Ana Clopés-Estela², M.^a Dolores Fraga-Fuentes³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. España. ²Hospital Duran I Reynals, Institut Català D'Oncologia, Hospitalet, Barcelona. España. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia

Lorenzo Villalobos-Torres
Servicio de Farmacia, Hospital Regional
Universitario de Málaga, Avenida de
Carlos Haya s/n, 29010, Málaga. España.

Correo electrónico:
villalobostorres@gmail.com

Recibido el 13 de octubre de 2017;
aceptado el 22 de enero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10917

Resumen

Objetivo: Desarrollar la evaluación económica del fármaco olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas.

Método: Los datos se analizaron siguiendo las recomendaciones contenidas en el programa MADRE del modelo de informe GENESIS-SEFH.

Resultados: Los resultados de supervivencia libre de progresión y supervivencia global publicados en el ensayo clínico pivotal: Tap WD y cols. (2016) fueron: la ganancia en supervivencia libre de progresión (variable principal) en términos absolutos fue de 2,5 meses, HR=0,672; IC95% (0,442-1,021). La ganancia absoluta en supervivencia global (variable secundaria) fue de 11,8 meses, HR=0,463; IC95% (0,301-0,710). Se realizó un análisis coste-efectividad considerando dos escenarios; escenario uno: sin aprovechamiento de viales; y escenario dos: sin aprovechamiento de viales y asociando costes no farmacológicos. En ambos casos se consideraron los costes de adquisición de los medicamentos y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. En el primero determinamos una ratio coste-efectividad-incremental de 28.443,81 euros/mes libre de progresión ganado y 72.560,74 euros/año de vida ganado. En el segundo obtenemos una ratio coste-efectividad incremental de 30.879,79 euros libre de progresión ganado y 78.774,99 euros/año de vida ganado. El impacto económico estatal, por tanto, se situaría entre 61.759.592 millones de euros y 92.639.388 de euros, considerando una población diana de 800-1.200 pacientes a nivel nacional.

Conclusiones: Olaratumab es un fármaco que aporta un beneficio significativo en la supervivencia global, no así en la supervivencia libre de progresión.

Para poder utilizarse en el sarcoma de partes blandas y que resultase coste-efectivo, el coste de adquisición del vial de 500 mg debería situarse entre 101,91 y 506,54 euros y el del vial de 190 mg entre 39,31 y 195,37 euros.

PALABRAS CLAVE

Olaratumab; Sarcoma de partes blandas; Coste-efectividad.

KEYWORDS

Olaratumab; Soft tissue sarcoma; Cost-effectiveness.

Abstract

Objective: The economic evaluation of the drug olaratumab is carried out in the treatment of soft tissue sarcoma.

Method: The data were analyzed following the recommendations contained in the MADRE program of the GENESIS-SEFH report model.

Results: Progression free survival and overall survival results published in the pivotal clinical trial; Tap WD *et al.* (2016) were improvement of 2.5 months in median progression free survival (primary endpoint) HR=0.672; IC95% (0.442-1.021) and gain of 11.8 months in median OS (secondary endpoint) HR=0.463; IC95% (0.301-0.710).

A cost-effectiveness analyses was performed considering 2 scenarios; scenario 1: with use of whole vials and scenario 2: use of whole vials and associating non-pharmacological costs (day hospital visits, mucositis, neutropenia and dexrazoxane use). In both cases we considered the cost of drugs and the efficacy data of the pivotal clinical trial. In Scenario 1, we would have an Incremental-Cost-Effectiveness-Ratio of €28,443.81/month of progression-free survival and €72,560.74 per year of life gained and in scenario 2 we would have an incremental-cost-effectiveness-ratio of €30,879.79/ progression-free survival and €78,774.99/ year of life gained.

The budgetary impact of this drug would range from €61,759,592 to €92,639,388 estimated to be 800 to 1,200 patients likely to receive treatment in Spain.

Conclusions: Olaratumab is a drug that provides a significant benefit in overall survival but not in progression free survival.

To be used in soft tissue sarcoma and to be cost-effective, the acquisition cost of the 500 mg vial should be between €101.91 and €506.54 and that of the 190 mg vial between €39.31 and €195.37.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El sarcoma de partes blandas (SPB) consiste en una proliferación descontrolada y anárquica de las células que forman el tejido mesenquimal, conectivo o soporte del organismo, localizándose en las partes blandas de este (grasa, músculo, tendones, vasos sanguíneos, nervios y tejidos profundos de la piel; es decir, excluyendo hueso y cartilago)¹. El SPB abarca un amplio grupo de neoplasias, con más de 50 subgrupos histológicos distintos^{1,2,3}.

La incidencia de los tumores de partes blandas se estima en unos 300 casos/100.000 personas/año, aunque prácticamente la totalidad de estos son benignos. Alrededor de un 1% se clasifica como SPB por su malignidad, representando una forma rara de cáncer, ya que la incidencia anual de este tipo de tumores se estima en unos 4-5 nuevos casos por cada 100.000 personas al año en Europa, constituyendo alrededor de un 1% del total de tumores malignos y siendo responsables de en torno a un 2% de la mortalidad debida a cáncer.

Los SPB son un 20% más frecuentes en hombres que en mujeres, y pueden aparecer a todas las edades, incluso en adolescentes y niños, donde pueden llegar a representar el 21% de los tumores sólidos diagnosticados^{1,2,4,5,6}.

El tratamiento de la enfermedad avanzada consiste en cirugía y quimioterapia. Los fármacos clásicos, cuyo uso ya se describió por Benjamín *et al.*⁷ (1975), siguen siendo los más utilizados en la actualidad. La doxorubicina (adriamicina)⁵ y la ifosfamida son los tratamientos de primera línea desde hace casi cincuenta años. Pueden ser administrados en combinación o, secuencialmente, primero la doxorubicina y cuando esta deja de funcionar o bien está contraindicada, la ifosfamida.

En los últimos años, se han incorporado nuevos agentes quimioterápicos activos al tratamiento de los SPB. Estos nuevos tratamientos se administran tras los anteriores, cuando la enfermedad se hace resistente y progresa de nuevo: trabectedina, combinación de gemcitabina+dacarbacina o docetaxel, pazopanib o eribulina entre otros⁸.

De todos modos, son necesarios estudios con nuevos fármacos que permitan identificar nuevos agentes activos. La participación en estudios clínicos con nuevos fármacos es una alternativa válida para los pacientes con SPB resistente a los tratamientos disponibles.

El olaratumab ha sido autorizado por la European Medicines Agency (EMA)⁹ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁰ en combinación con la doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado que no son susceptibles de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina. El olaratumab ha sido designado medicamento huérfano y ha tenido una aprobación condicional¹¹.

El olaratumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1), dirigido, recombinante, completamente humano que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α), bloqueando la unión de los ligandos PDGF AA, -BB y -CC al receptor y su consecuente activación.¹⁰

En el presente artículo desarrollamos la evaluación económica del fármaco olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas (SPB), utilizando el programa MADRE del modelo de informe GENESIS-SEFH¹².

Métodos

En fecha 25 de febrero de 2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline-Pubmed Clinical Queries: (therapy/narrow [filter]) and (olaratumab) and (sarcoma). Se obtuvo un único resultado que se corresponde con el ensayo clínico pivotal¹³ de los informes EPAR de la EMA⁹.

Para la evaluación económica, en fecha 1 de noviembre de 2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline-Pubmed con los descriptores "olaratumab" AND "incremental cost-effectiveness". Se obtuvo un artículo publicado por Tikhonova, IA *et al.* (2017)¹⁴.

Los datos se analizaron siguiendo las recomendaciones contenidas en la *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. Noviembre 2016*¹².

Resultados

Eficacia

El ensayo que ha llevado a la aprobación condicional del olaratumab es un ensayo clínico fase Ib/II en pacientes con SPB¹³. Se trata de un estudio de superioridad, multicéntrico, abierto donde se compara olaratumab+doxorubicina (OlaDox) vs. doxorubicina en monoterapia (Dox) (tratamiento actual de referencia). En el grupo intervención se administró olaratumab a dosis de 15 mg/kg los días uno y ocho de cada ciclo de 21 días junto con doxorubicina a dosis de 75 mg/m² el día uno de cada ciclo, máximo ocho ciclos. En el grupo control se administró doxorubicina a dosis de 75 mg/m² el día uno de cada ciclo, también máximo ocho ciclos.

La ganancia en supervivencia libre de progresión (SLP, variable principal) en términos absolutos fue de 2,5 meses con un Hazard ratio (HR) de 0,672 IC95% (0,442-1,021). La ganancia absoluta en supervivencia global (SG) (variable secundaria) fue de 11,8 meses con un HR de 0,463 IC 95% (0,301-0,710). Ver los principales resultados de eficacia en la tabla 1.

Los pacientes podían haber recibido líneas previas de tratamiento para su enfermedad avanzada siempre y cuando no fueran doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/u otras antraciclina y antraquinonas o terapia previa con cualquier agente dirigido a la vía PDGF/PDGFR. Esto podría comprometer la interpretación de los resultados del ensayo clínico al haber recibido los pacientes líneas previas de tratamiento para el estadio avanzado de su enfermedad.

Seguridad

Un total de 485 pacientes han recibido olaratumab en nueve ensayos clínicos fase I y II.

En el brazo de OlaDox, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves (grado ≥ 3), que se observaron más frecuentemente fueron neutropenia (54,7%) y dolor musculoesquelético (7,8%). Las RAM que aparecieron más frecuentemente en cualquier grado fueron náuseas (73,4%), dolor musculoesquelético (64,1%), neutropenia (59,4%) y mucositis (53,1%)⁹.

Es un fármaco que presenta como inconveniente la administración en el hospital de día al igual que la doxorubicina. Puede producir reacciones de infusión en los pacientes, por este motivo es necesario realizar un estricto seguimiento de la premedicación. En concreto, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (IRR) en el 12,5% de los pacientes y se manifestaron principalmente como escalofríos, fiebre o disnea. Se notificaron IRR graves, también incluyendo un caso mortal en el 3,1% de los pacientes y se presentaron principalmente como dificultad para respirar, pérdida del conocimiento e hipotensión. Todas las IRR graves se produjeron durante la primera administración del olaratumab o inmediatamente después⁹.

Evaluación económica

Se realizó una evaluación económica siguiendo las recomendaciones contenidas en la *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. Noviembre 2016*¹².

Se tuvieron en cuenta las siguientes premisas a la hora de realizar la evaluación económica:

1. A fecha 01/11/2017 se autoriza la comercialización del olaratumab en España. El precio se consultó en BOT PLUS¹⁵. Se aplicó la deducción del Real Decreto Ley 8/2010¹⁶ así como el 4% de IVA, de tal manera que los precios aplicados para hacer la evaluación económica se quedaron: Precio de venta del laboratorio (PVL) notificado de un vial de olaratumab de 500 mg/50 ml = 1.531,15 euros y de un vial de 190 mg/19 ml = 581,84 euros. PVL de doxorubicina 50 mg/25ml consultado: 14,20 euros.
2. El coste por ciclo se ha calculado en único supuesto:
 - a. Sin aprovechamiento de viales, entendiéndose que no es posible agrupar a pacientes en espacio y tiempo y por tanto hay que desear restos de viales. Los resultados de este análisis son los que se han tenido en cuenta para cálculos posteriores.
3. El coste total del tratamiento se calculó siguiendo la misma metodología que en el punto anterior, teniendo en cuenta la diferencia en la media

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo clínico pivotal¹³ y resultados de SG, AVAC y utilidad del artículo de Tikhonova IA *et al.*¹⁴

	Eficacia de olaratumab + doxorubicina (n = 66)	Eficacia de doxorubicina (n = 67)	Diferencia IC 95%	HR (IC 95%)	Referencia	Supuestos asumidos
Variable principal del ensayo clínico SLP (años)	6,60 (IC 95% 4,1-8,3) (0,55 años)	4,10 (IC 95% 2,8-5,4) (0,34 años)	2,50 (IC 95% 1,3-2,9) (0,20 años)	0,672 (0,44-1,02)	Tap WD <i>et al.</i> Lancet. Jul 30;388(10043):488-97	Los del ensayo
Variable intermedia: SG (años)	26,50 (IC 95% 20,9-31,7) (2,21 años)	14,70 (IC 95% 9,2-17,1) (1,22 años)	11,80 (IC 95% 11,7-14,6) (0,98 años)	0,463 (0,30-0,71)	Tap WD <i>et al.</i> Lancet Jul 30; 388(10043): 488-97	Los del ensayo
SG	3,62	2,06	1,56 AV ganados		Tikhonova IA <i>et al.</i> Pharmacoeconomics. 2017. Caso base presentado por la compañía al NICE.	
AVAC	2,11	1,22	0,89		Tikhonova IA <i>et al.</i> Pharmacoeconomics. 2017. Caso base presentado por la compañía al NICE.	
Utilidad	0,58	0,59			Tikhonova IA <i>et al.</i> Pharmacoeconomics. 2017. Caso base presentado por la compañía al NICE.	

SLP: Supervivencia libre de progresión se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha más temprana del tumor documentado, progresión o muerte por cualquier causa, lo que sea primero. La evaluación del tumor se basa en los criterios RECIST 1.1 según la evaluación del investigador; SG: Supervivencia global se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa; AVAC: años de vida ajustado por calidad; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza

- de ciclos recibidos con OlaDox y Dox en monoterapia en el ensayo clínico pivotal.
- Para realizar la evaluación económica se han tenido en cuenta las medias de ciclos correspondientes en cada fármaco y grupo según el European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA⁹. Se indican las cantidades calculadas para cada ítem.
- Costes directos asociados:
 - Dexrazoxano: se ha utilizado a partir del quinto ciclo de doxorubicina como preventivo de la cardiotoxicidad crónica acumulativa asociado al empleo de esta antitumoral. Coste vial de dexrazoxano¹⁵: 74,47 euros. PVL: deducción Real Decreto Ley 8/2010 (15%)+4% de IVA.
 - Cálculo del coste de la utilización de hospital de día: 292,86 euros, precio consultado en la página web www.esalud.oblikue.com¹⁷.
 - Cálculo del coste de tratamiento de la neutropenia inducida por fármacos, teniendo en cuenta que la combinación OlaDox producía neutropenia en el 59,40% de los pacientes y Dox sola un 35,4%. Coste del tratamiento de la neutropenia: 4.383,16 euros. Coste consultado en la página web www.esalud.oblikue.com¹⁷. Para el grupo de tratamiento con OlaDox 2.603,6 euros. Para el grupo de Dox, 1.551,63 euros.
 - Cálculo de coste de tratamiento de la mucositis: en el grupo de pacientes en el brazo de tratamiento, el 53,10% desarrolló mucositis y en el grupo control el 35,40%. Coste de tratamiento de mucositis: 3.429,05 euros. Coste consultado en la página web www.esalud.oblikue.com¹⁷. Coste para el grupo de OlaDox: 1.820,83 euros. Para el grupo de Dox: 1.213,88 euros.

Para el cálculo de dosis se tuvo en cuenta una superficie corporal de 1,7 m² y un peso de 70 kg¹².

Los autores advierten que, según los decimales que se consideren, la reproducción de estos cálculos podría variar.

La combinación OlaDox supondría un coste de 81.581,12 euros, valor muy superior a la alternativa terapéutica existente actualmente. El coste incremental OlaDox vs. Dox se situaría en 79.974,40 euros (Tabla 2).

La evaluación económica que se seleccionó fue el análisis coste-efectividad ya que únicamente disponíamos de los datos de eficacia del estudio pivotal. Posteriormente, se ha publicado un análisis coste-utilidad que comentaremos más adelante. Se descartó el análisis de minimización de costes, ya que en los resultados del ensayo clínico la eficacia del olaratumab fue superior al comparador.

Análisis coste-efectividad

A continuación se muestran los datos de coste-efectividad con los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal¹³ de la tabla 1 y los costes de OlaDox y Dox de la tabla 2.

Se describen dos escenarios:

ESCENARIO 1: calculamos el coste-efectividad incremental en base a los costes de adquisición de los medicamentos SIN aprovechamiento de viales y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. Según los datos de eficacia del ensayo clínico y la diferencia de costes entre los tratamientos, si se trata a los pacientes con OlaDox en lugar de con Dox sola tendríamos un ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de 28.443,81 euros/mes de libre de progresión ganado y de 72.560,74 euros/año de vida ganado (AVG).

ESCENARIO 2: calculamos el coste efectividad incremental en base a los costes de adquisición de los medicamentos SIN aprovechamiento de viales y con todos los costes directos asociados (visitas a hospital de día, mucositis, neutropenia y utilización de dexrazoxano) y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. Según los datos de eficacia del ensayo clínico y la diferencia de costes entre los tratamientos, si se trata a los pacientes con OlaDox en lugar de con Dox sola tendríamos un RCEI de 30.879,79 euros/mes libre de progresión ganado y de 78.774,99 euros/AVG.

Análisis coste utilidad publicado

Recientemente, se ha publicado por Tikhonova, IA *et al.* (2017)¹⁴ la revisión crítica del Evidence Review Group (ERG) sobre el análisis presentado por el fabricante (Lilly) al National Institute for Health and Care Excellence (NICE) respecto a la evaluación económica. El NICE invitó a la compañía

Tabla 2. Comparación de costes del tratamiento "OlaDox" vs. "Dox"

	medicamento	
	Olaratumab + doxorubicina	Doxorubicina
Precio unitario (PVL+IVA) *	Olaratumab 500 mg/50 ml: 1.531,15 € Olaratumab 190 mg/19 ml: 581,84 € Doxorubicina 50 mg/25 ml: 14,20 €	Doxorubicina 50 mg/25ml: 14,20 €
Posología	Olaratumab: 15 mg/kg, días 1 y 8 (ciclos 21 días). Perfusión. IV Doxorubicina: 75 mg/m ² día 1 ciclo 21 días. Perfusión. IV	Doxorubicina: 75 mg/m ² día 1 ciclo 21 días. Perfusión IV
Coste ciclo Sin aprovechamiento de viales (3,20 euros/mg)	7.330,88 €	42,60 €
Coste tratamiento completo Sin aprovechamiento de viales	71.109,53 €	187,44 €
Medias ciclos	9,70 de olaratumab y 5,70 de doxorubicina	4,40
Costes directos asociados en todo el tratamiento	10.467,38 €	4.189,98 €
Coste global o coste global tratamiento/año	81.576,91 €	4.377,42 €
Coste incremental (diferencial) res- pecto a la terapia de referencia	+77.199,49 €	REFERENCIA

*Se aplica la deducción del Real Decreto Ley 8/2010 además del 4% de IVA para todos los medicamentos implicados en el análisis.

PVL: precio de venta del laboratorio; IVA: impuesto del valor añadido.

farmacéutica Lilly a entregar una revisión de la evidencia y un análisis coste-efectividad de olaratumab en combinación con doxorubicina para el tratamiento del SPB de aquellos pacientes no susceptibles de cirugía o radioterapia. La compañía Lilly examinó la efectividad clínica y económica del tratamiento combinado de OlaDox, en comparación con tratamientos con Dox solamente e ifosfamida más doxorubicina (IfoDox). IfoDox, rara vez se usa para tratar SPB en el Reino Unido, por lo que el Comité de Evaluación del NICE concluyó que el comparador más relevante para OlaDox era la doxorubicina en monoterapia y no consideró IfoDox como un comparador en la evaluación final.

Según la documentación entregada finalmente por el fabricante, el olaratumab sería considerado como una alternativa a la doxorubicina, fármaco que se ha utilizado como tratamiento de primera línea para el SPB avanzado durante más de tres décadas. La compañía argumentó que dado que la dosis acumulada máxima de por vida de la doxorubicina permitida en la práctica clínica del Reino Unido es de 450 mg/m² (igual a seis ciclos de tratamiento a una dosis de 75 mg/m²), aquellos pacientes que ya hayan recibido doxorubicina en primera línea, no podrían tener como tratamiento OlaDox en posteriores líneas.

En este análisis coste-utilidad, se tuvieron en cuenta las siguientes premisas:

- Los costes totales fueron expresados en libras esterlinas (año 2015).
- Se incluyeron los costes de adquisición del medicamento, costes de administración, manejo de la enfermedad, costes de tratar efectos adversos y costes de monitorización cardiaca. Los factores estimulantes de colonias se administraron en función del peso del paciente mientras que otros fármacos se administraron en función de la superficie corporal. Se asumió un peso de 77,3 kg y una superficie corporal de 1,91 m².
- Debido a que en la práctica clínica de Reino Unido no se administra una dosis acumulada de antirretrovirales superior a 450 mg/m² por el potencial riesgo de cardiotoxicidad, la compañía presentó un análisis del escenario en Reino Unido con un máximo de seis ciclos en vez de ocho ciclos de OlaDox.
- Se asumió disponibilidad de dos presentaciones de olaratumab vial: de 500 mg y 190 mg y no se asumió en aprovechamiento de viales.
- Los costes de administración de los fármacos (con premedicación incluida) asumidos fueron de dos horas en el caso de OlaDox y de sesenta minutos en el caso de Dox.

- En el ensayo pivotal¹³, los pacientes con SPB avanzado recibieron hasta cuatro líneas de terapia sistémica contra el cáncer después de los tratamientos experimentales a estudio. En el caso base, la compañía asumió que el costo total del tratamiento en la enfermedad en progresión es independiente de la supervivencia posprogresión; es decir, el coste del tratamiento posprogresión era igual en ambas ramas de tratamiento.
- En el análisis del caso base, el coste de tratar eventos adversos de grado 3 o superior se calcularon combinando la proporción de eventos que probablemente requieran hospitalización basándose en los datos del ensayo pivotal¹³, con las estimaciones de los costes por evento extraídos de los costes de referencia del NHS. Los costes de manejar eventos adversos fueron contabilizados en el primer año del modelo presentado.
- Respecto a la utilidad en el ensayo pivotal¹³ no se recogieron ni analizaron datos de calidad de vida, así que la compañía realizó una búsqueda bibliográfica para identificar datos publicados relativos a la calidad de vida. Se tomaron los datos de 0,72 y 0,56 de Reichardt *et al.*¹⁸.

En cuanto al análisis coste-utilidad presentado por la compañía al NICE, lo podemos ver resumido en la tabla 3.

Análisis coste utilidad de elaboración propia

Hemos realizado un análisis coste-utilidad de elaboración propia, considerando por un lado los datos de años de vida ajustados por calidad de vida AVAC, obtenidos con los tratamientos OlaDox vs. Dox (Tikhonova, IA *et al.*)¹⁴ y la diferencia de costes entre ellos según el precio notificado en España, de tal manera que si se trata a los pacientes con OlaDox en vez de con Dox cada AVAC adicional que ganan los pacientes costará 86.449,59 euros/AVAC (tabla 4).

Si tomamos los AVAC calculados con la mediana de SLP y SG y los valores de utilidades 0,72 para SLP y 0,56 para SG de Reichardt *et al.*¹⁸ obtenemos que cada AVAC adicional costará 132.198,11 euros/AVAC.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron cuatro análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta los siguientes supuestos (tabla 5):

Tabla 3. Análisis coste-utilidad presentado por el fabricante y revisado por ERG del NICE

Referencia: Tikhonova IA et al. Olaratumab in combination with doxorubicin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma: An evidence review group perspective of a National Institute for Health and Care Excellence single technology appraisal. Pharmacoeconomics. DOI 10.1007/s40273-017-0568-3. Caso base presentado por la compañía al NICE

- **Tipo de estudio:** coste utilidad
- **Fuente de datos:** ensayo clínico fase II-JGDG, Tap WD y cols. ¹³.
- **Modelización:** A partitioned survival model
- **Perspectiva:** NHS
- **Población del escenario base (datos clínicos del ensayo JGDG):** pacientes adultos igual o mayores de 18 años, diagnóstico histológico de sarcoma de partes blandas metastásico o localmente avanzado, con estado funcional (ECOG) de 0-2, que no son susceptibles de ser tratados con cirugía o radioterapia. No deben haber sido previamente tratados con antraciclinas.
- **Variables principales de resultado:** SG y SLP
- **Horizonte temporal:** 25 años
- **Costes incluidos en el estudio:** costes adquisición del medicamento, administración, monitorización cardíaca, técnicas de imagen, pruebas de laboratorio, tratamiento de efectos adversos, prevención de efectos adversos
- **Fuente de costes unitarios:** NHS
- **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3,5%
- **Valores de utilidad considerados:** 0,72 para estados de salud libres de progresión y 0,56 estados de salud con progresión
- **Análisis de sensibilidad:** variaciones en los valores de utilidad de los estados de salud, coste de administración del medicamento en estado de salud posprogresión, modelos de SG
- **Conflicto de intereses:** estudio presentado por Lilly y revisado por ERG del NICE

COSTES	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
Coste del tratamiento con el fármaco	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco 46.093,41 € (fabricante); 60.024,46 € (ERG)
Coste total del paciente	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
EFFECTOS	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
AV	3,62 AV	2,06 AV	Incremento AV por paciente 1,56 AV ganados
AVAC	2,11 AVAC	1,22 AVAC	Incremento AVAC por paciente 0,89 AVAC ganados
Utilidad calculada	0,58	0,59	-
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL			RCEI
Caso base fabricante			46.076 libras / AVAC ganado (51.881,57 €)
Otros escenarios de interés. Caso base ERG			ERG: 60.000 libras / AVAC ganado (67.560 €)

Cambio utilizado en la tabla, 1 Libra = 1,126 € (noviembre 2017).

AV: año de vida ganado; AVAC: año de vida ajustado por calidad de vida; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; ERG: European Regulatory Group; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

ANÁLISIS 1: Se planteó la necesidad de realizar un análisis de sensibilidad ya que el olaratumab es un fármaco que puede producir reacciones adversas de grado 3 a nivel gastrointestinal y musculo-esquelético, además de las que origina a nivel hematológico, y en estos casos la dosis de olaratumab debe suspenderse hasta que la toxicidad sea \leq grado 1 o se haya vuelto al estado basal previo al tratamiento. Para perfusiones posteriores, la dosis se debe reducir a 12 mg/kg en caso de toxicidades graves Grado 3. Por tanto, planteamos un análisis de sensibilidad con dosis de olaratumab a 12 mg/kg. No consideramos reducción de dosis en el caso de doxorubicina. El RCEI máximo se estimó considerando los costes de neutropenia, mucositis, etc. Estimamos un RCEI que podía oscilar entre 67.051,67 euros/AVG-78.774,99 euros/AVG (RCEI basal).

ANÁLISIS 2: Como existe una desviación posible en el número de ciclos de olaratumab recibidos (el rango varía entre 1-83); consideramos necesario realizar otro análisis en función de la media y desviación estándar de infusiones recibidos de olaratumab ($\bar{x} = 19,4 \pm 17,47$), así como de

doxorubicina ($\bar{x} = 5,7 \pm 2,54$), contando en este caso que el máximo es de ocho infusiones). Se realizó el análisis tomando los límites inferior y superior de las infusiones recibidas de doxorubicina y olaratumab, y del uso en consecuencia del hospital de día. Se realizó el mismo procedimiento para las infusiones de doxorubicina en el grupo control ($\bar{x} = 4,4 \pm 2,67$), para comparar y obtener el RCEI. Se eliminó el coste del dexrazosano en los límites inferiores ya que no se alcanzaron ciclos de doxorubicina suficientes para ser requerido. El resto de variables permanecieron constantes. En este caso, y dada la gran desviación en el número de infusiones, el RCEI varía entre 7.235,78 euros/AVG y 145.508,76 euros/AVG.

ANÁLISIS 3: Dado que el olaratumab se dosifica por peso, se esperan diferencias en el RCEI entre hombres y mujeres, ya que según el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁹ las mujeres españolas tienen un peso de 64,1 kg (SC = 1,675 m²) y los hombres 76,8 Kg (SC = 1,89 m²). Con estas consideraciones, y teniendo en cuenta constantes el resto de las variables, incluida la eficacia (HR = 0,55 en hombres vs. 0,53 mujeres), el RCEI oscila

Tabla 4. Análisis coste-utilidad de elaboración propia utilizando datos de AVAC del estudio Tikhonova IA *et al.*¹⁴ y coste incremental obtenido en nuestro estudio

	AVAC con A	AVAC con B	Diferencia de AVAC	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incremental	Razón coste-eficacia incremental (RCEI)
AVAC (Tikhonova <i>et al.</i>) ¹⁴	2,11	1,22	0,89	81.576,91€	4.377,42€	77.199,49€	86.449,59€/AVAC
AVAC (calculado con mediana de SLP y SG y utilidades)	1,32	0,74	0,58	81.576,91€	4.377,42€	77.199,49€	132.191,42€/AVAC

AVAC: años de vida ajustados por calidad; A: esquema Oladox; B: esquema Dox; RCEI: ratio o razón coste-eficacia incremental; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Tabla 5. Razón coste-eficacia Incremental (RCEI). Análisis de sensibilidad con supuestos distintos a las condiciones basales de uso

RCEI RESULTADO BASAL		78.774,99€/AVG	
Variable, modelo o supuesto alternativo	Valor utilizado en el análisis basal	Rango de variación de la nueva variable Medio o probable (mínimo-máximo)	RCEI media o más probable con la nueva variable (mínimo y máximo)
1. Dosis del fármaco	Olaratumab 15 mg/kg Doxorrubicina 75 mg/m ²	Olaratumab 12-15 mg/kg Doxorrubicina 75 mg/m ²	67.051,67€/AVG – 78.774,99€/AVG
2. Número de infusiones recibidas	Grupo tratamiento: Olaratumab (x̄ = 19,40) Doxorrubicina (x̄ = 5,70)	Grupo tratamiento: Olaratumab (x̄ = 19,40 ± 17,47) Doxorrubicina (x̄ = 5,70 ± 2,54)	7.235,78€/AVG – 145.508,76€/AVG
3. Sexo	Grupo control: Doxorrubicina (x̄ = 4,40)	Grupo control: Doxorrubicina (x̄ = 4,4 ± 2,67)	67.051,67€/AVG en mujeres 78.774,99€/AVG en hombres.
4. Suponiendo un descuento del 25%*	Total población 70 kg, 1,70 m ²	Mujer: 64,10 (sc: 1,67 m ²) Hombre: 76,80 (sc: 1,89 m ²)	
	Precio notificado (100%): Vial 500 mg: 1.531,15€ Vial 190 mg: 581,84€	Precio con supuesto descuento del 25%: Vial 500 mg: 1.148,36€ Vial 190 mg: 436,38€	60.381,40€/AVG – 78.774,99€/AVG

*Se aplica la deducción del Real Decreto Ley 8/2010 además del 4% de IVA para todos los medicamentos implicados en el análisis.

En todos los supuestos se mantuvo la condición de NO aprovechamiento de viales, como en el caso basal.

x̄: media aritmética; AVG: años de vida ganados; RCEI: ratio coste-eficacia incremental.

entre 67.051,67 euros/AVG en mujeres, y 78.774,99 euros/AVG (RCEI basal) en hombres, coincidiendo con la hipótesis del análisis 1. Consideramos relevante esta distinción por haber un 60% de pacientes hombres con SPB.

ANÁLISIS 4: Dado que pueden existir diferencias entre el precio notificado de los viales y el coste real de los mismos, suponemos un descuento aleatorio del 25% sobre el precio notificado (únicamente en los viales de olaratumab). En este caso, el RCEI oscilaría entre 60.381,4 euros/AVG y 78.774,99 euros/AVG (RCEI basal).

No se han identificado subgrupos en particular en los que el tratamiento pudiera tener resultados estadísticamente significativos, por lo que no se realizó análisis de sensibilidad por subgrupos.

Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

La población española según censo de INE¹⁹ es de 46.528.966 habitantes y la población española ≥ 18 años es de 38.400.583 (01/01/2017). Teniendo en cuenta cifras de incidencia de 8 por 100.000 y año; la presentación como metastásico en el 20% y el riesgo de recidiva metastásica del 35% en SPB²⁰, estimamos que la población de pacientes metastásico/año con SPB en nuestro país sería de 1.800 casos.

Si consideramos restricciones de edad, morbilidad e indicación, (referidas sobre todo a la toxicidad cardiaca producida por la doxorubicina), la cifra de potenciales candidatos para la administración del olaratumab se reduciría hasta entre 800 y 1.200 por año.

Dada la media de ciclos de tratamiento recibidos (9,7), consideramos el tratamiento de duración limitada (< 1 año).

Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada (tabla 6)

La población diana anual de candidatos a tratamiento con olaratumab, en pacientes con SPB metastásico, en primera línea de tratamiento y en las condiciones de uso establecidas, se estima que sería de 800 a 1.200 pacientes en el ámbito del estado español.

No consideramos razones para esperar cambios en la evolución natural de la enfermedad, ni variaciones mayores en la incidencia y prevalencia de la patología.

Se realizaron análisis de sensibilidad donde los dos principales aspectos del análisis de sensibilidad a valorar serán las posibles alternativas de coste de adquisición del medicamento y las variaciones en la cuantificación de la población diana en función de los diferentes escenarios plausibles.

Análisis de sensibilidad en función de los costes de adquisición del medicamento evaluado

ESCENARIO 1. El coste incremental por paciente sería de 79.974,40 euros según el precio consultado por BOT-PLUS web¹⁵. Se aplicó el descuento del Real Decreto Ley 8/2010¹⁶ así como el 4% de IVA. PVL notificado de un vial de olaratumab de 500 mg/50 ml es de 1.531,15 euros y de un vial de 190 mg/19 ml es de 581,84 euros.

ESCENARIO 2. Si tenemos en cuenta disponibilidad a pagar de 21.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser de: 314,87 euros/vial de 500 mg y 121,45 euros vial de 190 mg si consideramos SG.

ESCENARIO 3. Si tenemos en cuenta 30.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser 506,54 euros/vial y el coste de un vial de 190 mg 195,37 euros si consideramos SG.

La población diana en España ya hemos calculado que se situaría entre 800-1.200 pacientes. El impacto a nivel estatal, por tanto, se situaría en torno a 61.759.592 euros y 92.639.388 euros; 166,66-250 años de vida libre de progresión ganados, 784-1.176 años de supervivencia global ganados y 714,4-1.071,6 AVAC ganados (datos de AVAC de Tikhonova *et al.* 2017)¹⁴.

Andalucía cuenta con una población aproximada de 6.766.814 habitantes mayores de 18 años en 2016; si extrapolamos los datos de España a Andalucía tenemos que en Andalucía se producirán aproximadamente 141-212 nuevos casos/año de SPB susceptibles de tratamiento con olaratumab. A nivel autonómico, el impacto económico se situaría entre 10.885.128 euros y 16.366.291 euros; 29,38-44,16 años de vida libre de progresión ganados, 138,18-207,76 años de supervivencia global ganados y 125,91-189,32 AVAC ganados (datos de AVAC de Tikhonova *et al.* 2017)¹⁴.

De acuerdo a la relación coste-efectividad incremental e impacto presupuestario este fármaco se situaría en el cuadrante de medicamentos con relación coste-efectividad claramente por encima del umbral y de impacto presupuestario alto.

Con el análisis efectuado, tomando como supuestos el precio notificado y como supuestos teóricos los 21.000 y 30.000 euros/AVAC, observamos que el RCEI del medicamento, así como el impacto presupuestario estimado están muy por encima de los óptimos.

Al no haber detectado ningún subgrupo en el estudio de Tap, WD *et al.* (2016)¹³ de pacientes en el que el tratamiento combinado de olaratumab y doxorubicina sea más eficaz, solo podemos recomendar un descenso significativo del precio notificado, hasta los 314,87 euros/vial de 500 mg y 121,45 euros/vial de 190 mg.

Si consideramos el umbral 21.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser: 314,87 euros/vial de 500 mg

Tabla 6. Estimación de la población diana susceptible de recibir tratamiento. Datos obtenidos del Informe Olaratumab SEOM²⁰

Fármaco e indicación: olaratumab en sarcoma avanzado de partes blandas

Escenario: población diana en un año

Ámbito y horizonte temporal: ámbito estatal.

Estimación: Informe Olaratumab SEOM²⁰

Ámbito	Estatal
0. Población de referencia (habitantes)¹⁷	38.400.583
A. Población con la enfermedad. Especificar % (a) y referencia epidemiológica a pie de tabla.	(0,008%) 3.715
B. Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento. Especificar % (b) y referencia epidemiológica a pie de tabla.	B = A x b% 1.800
C. Población con las condiciones de uso establecidas. Especificar % (c) que se estima que cumplen las condiciones de uso establecidas.	C = B x c% (800-1.200)
D. POBLACION DIANA. Población susceptible de tratamiento dentro de las condiciones de uso (ejemplo accesibilidad); estimar el % (d).	D = C x d% (800-1.200)

Observaciones: la población diana de este apartado ha sido extraída íntegramente del informe de evaluación de la SEOM²⁰.

Referencias: Informe de Evaluación SEOM de Olaratumab [lartruvo®] en combinación con doxorubicina doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto [consultado enero 2017].²⁰

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

y 121,45 euros/vial de 190 mg, (consideramos SG). El coste incremental total para 0,98 años ganados sería de 20.580 euros. De acuerdo con estos criterios, el impacto presupuestario estatal, si consideramos entre 800-1.200, pacientes se situaría entre 16.464.000 euros y 24.696.000 euros.

Si consideramos el umbral 30.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser 506,54 euros/vial, y el precio de la presentación de 190 mg/19ml de 195,37 euros (consideramos SG). El coste incremental para 0,98 años de ganancia sería de 29.400 euros. De acuerdo con estos criterios, el impacto presupuestario estatal, si consideramos entre 800-1.200 pacientes, se situaría entre 23.520.000 euros y 35.280.000 euros.

Si consideramos el umbral 11.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser 101,91 euros/vial y el precio de la presentación de 190 mg/19ml de 39,31 euros (consideramos SG). El coste incremental para 0,98 años de ganancia sería de 10.780 euros. De acuerdo con estos criterios, el impacto presupuestario estatal, si consideramos entre 800-1.200 pacientes, se situaría entre 8.624.000 euros y 12.936.000 euros.

Discusión

La cantidad de ciclos de doxorubicina recibidos podría suponer un punto de conflicto con la aplicabilidad del ensayo clínico en un hospital, ya que en el brazo de estudio, la doxorubicina se administra durante un máximo de ocho ciclos a 75 mg/m² (dosis total acumulada de 600 mg/m²), de igual forma al brazo control, lo cual en la práctica clínica habitual, debido a la toxicidad de las antraciclinas, no suele llegar a alcanzarse, limitando la dosis acumulativa recibida de manera general a unos 450-500 mg/m² y una mediana de cuatro ciclos^{21,22}. Este hecho hace más relevante aún la inclusión del dexrazoxano como agente modulador de la toxicidad de los ciclos quinto al octavo, que además incrementaría el coste total del tratamiento de manera relevante.

También es importante comentar que los pacientes podían haber recibido líneas previas para su enfermedad avanzada siempre y cuando no fueran doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/u otras antraciclinas y antraquinonas o terapia previa con cualquier agente dirigido a la vía PDGF/PDGFR. Esto podría comprometer la interpretación de los resultados del ensayo clínico al haber recibido los pacientes líneas previas de tratamiento para el estadio avanzado de su enfermedad.

Debemos tener también en cuenta que en el ensayo pivotal no se incluyeron pacientes con valor de la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor de dos, y que tan solo un 27,3% (n=18) de los pacientes del grupo de tratamiento eran mayores de 65 años, lo que arroja dudas sobre los resultados de la combinación OlaDox en estos pacientes⁹.

Llama la atención la gran variabilidad existente entre la SLP (2,5 meses) y la SG (11,8 meses). Esta diferencia, no justificada por el curso natural de la

enfermedad, es un punto de discusión en algunos artículos de opinión²³, que dejan en el aire la posibilidad de un efecto inmunológico del olaratumab, ya que su respuesta recuerda a algunos anticuerpos utilizados en inmunoterapia como el ipilimumab en melanoma, si bien esta suposición, meramente especulativa, debe contrastarse en los estudios posteriores de fase III.

La mayor tasa de SG obtenida en el grupo experimental está asociada con un retraso modesto en la progresión del tumor. Tampoco se observa diferencia entre los pacientes con PDGFR- α positivo o negativo, por lo que no se puede explicar la correlación entre este receptor y la mejora o no en SG. Queda por resolver la incógnita entre la base biológica de la enfermedad y los buenos resultados obtenidos en SG, aunque si bien hay que destacar que el brazo experimental pasaba a olaratumab en monoterapia y que en el grupo control se permitió el cruce a olaratumab en monoterapia tras progresión. La N de los pacientes que llegan a recibir olaratumab en monoterapia es muy pequeña en ambos brazos, unos 30 aproximadamente en cada rama de tratamiento⁹.

Se realizó un análisis por subgrupos utilizando la calculadora META-SURV²⁴, calculando la p de interacción entre subgrupos para cada uno de los mismos detallados en el ensayo pivotal. No hay ningún subgrupo que se beneficie del tratamiento. Dado que la diana terapéutica del olaratumab es el PDGFR, es llamativo que su expresión no sea relevante en la eficacia del tratamiento, más aún cuando (aunque sin diferencias estadísticamente significativas), el HR es menor en el grupo que NO expresa la diana. Hasta el momento no se dispone de ningún biomarcador predictivo. La expresión proteínica con el anticuerpo testado para PDGFR- α no mostró valor predictivo para el olaratumab.

En noviembre de 2017 se ha publicado el Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) del olaratumab²⁵ en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la siguiente conclusión: la combinación del olaratumab con la doxorubicina seguida de mantenimiento de olaratumab se posiciona como opción preferente frente a la doxorubicina sola en pacientes con SPB avanzado que no sean candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no hayan sido tratados previamente con antraciclinas, en primera y sucesivas líneas, según los resultados preliminares del estudio pivotal JGDG¹³. Por último, debe tenerse en cuenta que este medicamento ha sido autorizado en base a la alta relevancia clínica de los resultados, si bien se trata de una aprobación condicional y habrá que esperar a la confirmación de los resultados definitivos del ensayo fase III.

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo fase Ib/II y teniendo en cuenta la conveniencia y el coste considerado para hacer los análisis económicos, los autores del informe concluyeron que el olaratumab es un fármaco que aporta un beneficio significativo en SG, no así en SLP.

Dado que los pacientes podían haber recibido líneas previas para su enfermedad avanzada siempre y cuando no fueran doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/u otras antraciclinas y antraquinonas o terapia

previa con cualquier agente dirigido a la vía PDGF/PDGFR, no queda clara la utilidad en primera línea de tratamiento. Los datos disponibles en pacientes ≥ 65 y con ECOG ≥ 2 son muy limitados.

Para poder utilizarse en SPB y que resultase coste-efectivo el coste de adquisición del vial de 500 mg debería situarse entre 101,91 euros y 506,54 euros y el del vial de 190 mg entre 39,31 euros y 195,37 euros. Además, habría que realizar una nueva evaluación y posicionamiento del fármaco cuando se presentasen los datos del ensayo clínico fase III.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

- Sociedad Española de Oncología Médica. Información sobre tipos de cáncer [página Web]. Madrid: SEOM; 2017 [actualizado 22/02/2017; consultado 21/11/2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas?showall=1>
- Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984;33(1):37-42. DOI: 10.1002/ijc.2910330108
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4ª ed. Lyon: IARC Press; 2013.
- Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARE CARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.011
- Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1106-11. DOI: 10.1093/annonc/mdp415
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [página web]. USA: National Cancer Institute; 2017 [actualizado 15/12/2017; consultado 01/2017]. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov>
- Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol*. 1975;1(1):63-76.
- García del Muro X, de Álava E, Artigas V, Bagué S, Braña A, Cubedo A, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:133-46. DOI: 10.1007/s00280-015-2809-5
- Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento. European Public Assessment Report [EPAR]: Lartruvo® [página web]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Lartruvo® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161143001/FT_1161143001.pdf
- European Medicine Agency. Detalles autorización olaratumab [página web]. Londres: 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human_med_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Ortega Esclava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. [Monografía en internet]. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH [ed.]; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388(10043):488-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6
- Tikhonova IA, Jones-Hughes T, Dunham J, Warren FC, Robinson S, Stephens P, et al. Olaratumab in Combination with Doxorubicin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(11):39-49. DOI: 10.1007/s40273-017-0568-3
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002 [consultado: 11/2017]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por el Real Decreto Ley 8/2010 a Noviembre de 2017 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacacia/pdf/DeduccionesNoviembre2017.pdf>
- OblikueConsulting, S. L. Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Base de datos en Internet]. Barcelona: OblikueConsulting, S.L.; 2007 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Reichardt P, Leahy M, García del Muro X, Ferrari S, Martin J, Gelderblom H. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. *Sarcoma*. 2012;2012:740279. DOI: 10.1155/2012/740279
- INE base/Demografía y población/Cifras de población y censos demográficos/Cifras de Población [Base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1946 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
- Informe de Evaluación SEOM de olaratumab (Lartruvo®) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto [página web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [consultado 23/01/2017]. Disponible en http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_Olaratumab.pdf
- Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008;112(7):1585-91. DOI: 10.1002/cncr.23332
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7685-96. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.789
- Judson I, Van der Graaf WT. Sarcoma: Olaratumab-really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):534-6. DOI: 10.1038/nr-clinonc.2016.123
- Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. Programa de habilidades en lectura crítica en español [página web]. Alicante: 2008 [consultado 03/2017]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls>
- Informe de posicionamiento terapéutico de olaratumab (Lartruvo®) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [consultado 11/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos_UsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-olaratumab-Lartruvo-sarcoma-TBA.pdf

Aportación a la literatura científica

Con los resultados del presente artículo, se ha pretendido aportar un análisis fármaco-económico del fármaco olaratumab en la indicación SPB, así como un posicionamiento actualizado del fármaco en base a criterios de eficacia, seguridad y eficiencia con el objetivo de servir de apoyo a la toma de decisiones en las diferentes comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales y comunidades autónomas nacionales. También se ha pretendido aportar una cifra justificada del impacto presupuestario, así como el coste estimado del tratamiento según los umbrales de referencia. El artículo es el primer informe GENESIS-SEFH realizado con la última actualización del apartado económico del programa MADRE¹², pudiendo resultar de ayuda en la elaboración de futuros informes para otras terapias.