

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD BASADO EN PREDICTORES DE RESPUESTA PARA TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN ESPAÑA

Cristóbal Belda-Iniesta C^{1,2}, Víctor Moreno³, Brezo Martínez-Amores⁴, Jorge Barriuso⁵, Laura Mezquita¹, Inmaculada Ibáñez de Cáceres², Ángel Ayuso Sacido A¹, José María Peña⁵, Rosario Perona², Enrique Grande⁶, Zuleika Saz-Parkinson⁷, José María Amate⁷

¹ Centro Integral Oncológico Clara Campal (CICCC), GHM, Madrid; ² Terapias Experimentales y Biomarcadores en Cáncer, IHPAZ, Madrid; ³ Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁴ Servicio de Oncología Médica, Hospital Rey Juan Carlos, Madrid; ⁵ Facultad de Informática, Universidad Politécnica de Madrid; ⁶ Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁷ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III

Objetivo

Evaluar la relación coste-efectividad incremental (RCEI) por año de vida ganado (AVG) en base a marcadores predictivos para las terapias biológicas disponibles en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRM) en España.

Métodos

- Los datos de eficacia se obtuvieron de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de terapias biológicas para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCRM.
- Los brazos control de los ECA fueron usados como referencia para calcular los RCEIs.
- Se revisaron asimismo las fichas técnicas de las terapias biológicas, las guías de práctica clínica y la evidencia científica publicada en busca de marcadores de beneficio clínico (biológicos y radiológicos) para su inclusión en el análisis.
- Se excluyó la toxicidad como predictor de eficacia de las terapias.
- Para la estimación de costes se consideró la duración media cada tratamiento reportada en los ECA, costes de medicación en PVL (€, 2012) y asumiendo un paciente medio de 70 Kg y 1,7 m².^[1]

Resultados

- En la revisión de las fichas técnicas de las terapias biológicas autorizadas como tratamiento de primera línea para los pacientes con CCRM en España sólo se ha encontrado un **marcador biológico** de beneficio clínico:
 - El estado mutacional del oncogen K-RAS constituye un biomarcador predictivo para las terapias anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), que sólo pueden administrarse en pacientes **K-RAS nativo**.
 - No se ha encontrado ningún marcador predictivo para bevacizumab.
- Tras un reanálisis de los ensayos CRYSTAL y OPUS se ha concluido que la **reducción temprana del tumor (> 20%) a las 8 semanas** de la terapia con cetuximab constituye un **marcador radiológico** de beneficio clínico que se traduce en mejoras significativas de la supervivencia global (hasta 28,3 y 26 meses, respectivamente).^[2,4]
- Esta asociación entre reducción temprana del tumor y mejores resultados en salud a largo plazo en pacientes con tumores K-RAS nativo es independiente de los regímenes de quimioterapia anteriormente empleados en dichos pacientes y es específica de cetuximab.^[4]
- La consideración conjunta de ambos marcadores resulta en un RCEI inferior o en línea con el umbral de 30.000 €/AVG (habitual en la literatura sobre evaluación económica de tecnologías sanitarias) cuando cetuximab combinado con FOLFIRI o FOLFOX se administra a pacientes K-RAS nativo y que habían presentado reducción temprana del tumor a las 8 semanas (**Tabla 1**).
- Los RCEI estimados para el resto de terapias biológicas en primera línea del tratamiento del CCRM superan ampliamente dicho umbral.

Tabla 1. RCEI para cada terapia biológica según el régimen de quimioterapia con el que se combinan y la disponibilidad de marcadores biológicos y radiológicos

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	Marcador biológico de beneficio clínico	Marcador radiológico de beneficio clínico	SUPERVIVENCIA (MESES)	EFICACIA INCREMENTAL	COSTE INCREMENTAL	RCEI (€/AVG)
FOLFIRI	No	No	18,6	-	-	-
Bevacizumab+IFL	No	No	20,3	1,7	24.980,92 €	176.335,91 €
Cetuximab+FOLFIRI	K-RAS nativo	Reducción temprana del tumor a 8 semanas	28,3	9,7	20.104,97 €	24.872,12 €
FOLFOX4	No	No	18	-	-	-
Bevacizumab+FOLFOX	No	No	21,3	3,3	19.466,64 €	70.787,78 €
Panitumumab+FOLFOX	K-RAS nativo	No	23,9	5,9	20.137,70 €	40.958,03 €
Cetuximab+FOLFOX	K-RAS nativo	Reducción temprana del tumor a 8 semanas	26	8	20.104,97 €	30.157,45 €

Conclusiones

- La identificación de grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio clínico permite importantes mejoras en la eficiencia de los recursos destinados al tratamiento del CCRM.
- Así, la consideración conjunta de un marcador biológico (estado mutacional de K-RAS) y otro radiológico (reducción temprana del tumor a las 8 semanas) para la terapia con cetuximab resulta en RCEI inferiores o en línea con el umbral de eficiencia estándar (30.000 €/AVG).
- Este escenario con dos marcadores de beneficio clínico para cetuximab es el único que constituye una estrategia coste-efectiva para terapias biológicas en el tratamiento de primera línea del CCRM en España, y representa reducciones del 26% con respecto al RCEI para panitumumab+FOLFOX, del 57% frente a bevacizumab+FOLFOX, y del 86% frente a combinaciones de quimioterapia basadas en irinotecán y bevacizumab.

[1] Informe para la Comissió de Farmàcia i Terapèutica del Institut Català d'Oncologia (ICO): http://www.ICONCologia.net/catala/professionals/comissio/informes/panitumumab_cetuximab_24_02_11.pdf

[2] Ficha técnica de Cetuximab actualizada por la Comisión Europea a noviembre de 2011: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011024112249/oxc_112249_es.pdf

[3] Plesseaux, H., et al., Early tumor shrinkage for the prediction of efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer (MORC): analysis from the CRYSTAL study. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Suppl 8): vii193, 2010.

[4] Plesseaux, H., et al., Impact of early tumor shrinkage on long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: Lessons from the OPUS trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 398), 2011.