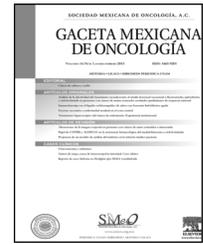




SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT



Juan Jesús Vargas Valencia^{a,*} y Mónica Elena Alva Esqueda^b

^a Econopharma Consulting S.A. de C.V., México D.F., México

^b Unidad de Farmacoeconomía, Amgen México, México D.F., México

Recibido el 5 de junio de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Panitumumab;
Bevacizumab;
Cáncer colorrectal
metastásico;
RAS natural

Resumen

Objetivo: Efectuar una evaluación de costo-efectividad del esquema panitumumab + FOLFOX como primera línea en pacientes con CCRm RAS-WT vs. el uso de bevacizumab + FOLFOX.

Método: Mediante un modelo de Markov, se evaluó una cohorte hipotética de pacientes a través de 7 estados de salud en ciclos de transición de 2 semanas. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se tomaron del estudio PEAK. El uso de recursos se obtuvo de un panel de 5 oncólogos pertenecientes a 4 hospitales públicos. El costo incluye quimioterapia, seguimiento, eventos adversos, resección de metástasis, segunda línea, cuidados paliativos y gastos funerarios. Se aplican costos del IMSS, con una tasa de descuento del 5% a beneficios y costos con un horizonte a 5 años. Se realizó un análisis de minimización de costos vs. cetuximab debido a la equivalencia en SG según el estudio ASPCCCT y resultados similares en SLP y SG en primera línea en población RAS-WT.

Resultados: El costo total con panitumumab es de \$ 1,048,009.42 y de \$ 872,201.70 con bevacizumab, con una media de 3.47 y 2.80 años de vida y una razón costo-efectividad promedio de \$ 25,173 y \$ 25,932, respectivamente, por mes de SG. De la proyección a 10 meses con la terapia anti-EGFR, el costo es de \$ 779,873.60 y \$ 1,119,871.90 con panitumumab y cetuximab, respectivamente, lo cual representa un ahorro de \$ 339,998.30 (30.4%) por paciente.

Conclusiones: Panitumumab como primer tratamiento mejora los parámetros clínicos en pacientes con CCRm RAS-WT y presenta una razón costo-efectividad media similar a bevacizumab en dicha población. Con respecto a cetuximab, panitumumab constituye una estrategia costo-ahorradora para las instituciones de salud pública en México.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Av. Popocatepetl 233-505, Col. Santa Cruz Atoyac, Del. Benito Juárez, CP. 03310, México D.F., México.
Tel.: +(55) 59128858. Móvil: 55 5505 1154.

Correo electrónico: juanvargas@econopharma.net (J.J. Vargas Valencia).

KEYWORDS

Panitumumab;
Bevacizumab;
Metastatic colorectal
cancer;
Wild-type RAS

Cost-Effectiveness Analysis of Panitumumab+FOLFOX in RAS-WT mCRC**Abstract**

Objective: To conduct a cost-effectiveness analysis of panitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab+FOLFOX as first-line therapy in RAS-WT mCRC patients.

Method: Using a Markov model, a hypothetical cohort of patients was assessed throughout seven health stages in two-week transition cycles. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were taken from the PEAK trial. The use of resources was obtained from a panel of five oncologists at four public hospitals. The costs include chemotherapy, follow-up, adverse events, metastases resection, second-line therapy, palliative care, and funeral expenses. IMSS' costs were applied, with costs and benefits discounted at 5% for a 5-year time line. A cost-minimisation analysis vs. cetuximab was performed due to the OS equivalence according to the ASPECCT trial and similar PFS and OS results as first-line in RAS-WT populations.

Results: Total costs are \$1,048,009.42 for panitumumab and \$872,201.70 for bevacizumab with a mean of 3.47 and 2.80 years of life, and a mean cost-effectiveness ratio per month of OS of \$25,173 and \$25,932, respectively. The 10-month projection for anti-EGFR therapies reveals a total cost of \$779,873.60 for panitumumab and \$1,119,871.90 for cetuximab, which represents savings of \$339,998.30 (30.4%) per patient.

Conclusions: Panitumumab as first-line treatment improves clinical parameters in RAS-WT mCRC patients and has a mean cost-effectiveness ratio similar to bevacizumab in this population. Compared to cetuximab, panitumumab represents a cost-saving strategy for public healthcare institutions in Mexico.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción**Antecedentes**

El cáncer colorrectal es la cuarta neoplasia más común en hombres y la tercera en mujeres a nivel mundial. Cuando la neoplasia es localizada o se encuentra en ganglios linfáticos adyacentes, la supervivencia a 5 años puede ser hasta de un 93%. Sin embargo, cuando se presentan metástasis a sitios distantes, la supervivencia a 5 años es inferior al 10%. En la última década se ha observado una mejora importante en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En parte, esto se debe al desarrollo de fármacos que actúan directamente sobre el soporte nutricional y vascular del tumor, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR)¹.

Algunas mutaciones activadoras en genes como *KRAS* se han establecido como factores predictivos de la eficacia terapéutica de los fármacos anti-EGFR. Los pacientes con mutaciones en el exón 2 de *KRAS* muestran una respuesta inadecuada al tratamiento anti-EGFR. Otras mutaciones en la familia de proteínas *RAS* (*KRAS* o *NRAS*) también se han identificado como biomarcadores predictivos negativos para la terapia anti-EGFR².

Pregunta de investigación

¿Tiene el uso de panitumumab + FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con *RAS* no mutado (*wild-type* [WT]) una razón costo-efectividad promedio inferior frente a bevacizumab +

FOLFOX, evaluados desde la perspectiva de las instituciones de salud del sector público en México?

Objetivo

Llevar a cabo una evaluación de la razón costo-efectividad del uso del esquema panitumumab + FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm *RAS* WT (exones 2, 3 y 4 de *KRAS* y *NRAS*) en comparación con el uso de bevacizumab desde la perspectiva de las instituciones del sector público de salud en México.

Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento en los pacientes con enfermedad metastásica consiste en prolongar la vida y mejorar la calidad de la misma. La selección del tratamiento adecuado depende de las características del tumor, así como de la expresión de EGFR y del estado de mutación de las distintas proteínas *RAS*³. La guía norteamericana sobre cáncer de colon de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network) recomienda la terapia neoadyuvante por 2 a 3 meses con el esquema FOLFIRI o FOLFOX y adicionalmente bevacizumab o panitumumab, o FOLFIRI + cetuximab (*KRAS/ NRAS* WT únicamente). En los pacientes con tumores no resecables se recomiendan los mismos esquemas como terapia sistémica⁴. Las guías europeas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Clinical Oncology) recomiendan el uso de los esquemas FOLFIRI o FOLFOX como terapia de base en pacientes con CCRm, y la búsqueda rutinaria de marcadores pronósticos que permitan seleccionar la terapia adecuada en cada paciente. El empleo de anticuerpos monoclonales

Tabla 1 Incidencia de mutaciones en pacientes con CCRm

Mutación		Frecuencia
KRAS exón 2 (codón 12 y 13) 36 ⁶ - 427 ⁷ %	KRAS exón 3	6.8%
	KRAS exón 4	9.3%
	NRAS exón 2	7.6%
	NRAS exón 3	5.1%
	NRAS exón 4	3.4%

contra el factor de crecimiento del endotelio vascular o contra EGFR debe ser considerado en todos los pacientes, puesto que incrementan la supervivencia⁵.

Biomarcadores y factores predictivos de respuesta al tratamiento

Los miembros de la familia de proteínas *RAS* actúan como transductores e integradores de señales para factores de crecimiento de superficie, lo cual resulta en proliferación celular, resistencia a la apoptosis e invasividad. La familia de genes *RAS* está integrada por *HRAS*, *NRAS* y *KRAS*. Hasta un 40% de los casos de CCR presentan mutaciones en el exón 2 del gen *KRAS*, lo cual se manifiesta en la falta de efectividad de las terapias contra el EGFR. Otras mutaciones menos frecuentes en *K-* y *NRAS* también se han encontrado en casos de CCR y algunos estudios han indicado que estas mutaciones también se asocian a resistencia e incluso a efectos nocivos con panitumumab. La frecuencia de las principales mutaciones en genes de proteínas *RAS* se muestra en la tabla 1.

En la extensión del análisis del estudio PRIME⁹ se encontraron mutaciones activadoras de *RAS* adicionales en el 17% de los pacientes con *KRAS*-WT (exón 2) (16% en el brazo con panitumumab + FOLFOX y 17% en el brazo con FOLFOX), situación que reduce el tamaño de la población elegible a recibir tratamiento con panitumumab. Es necesario identificar las mutaciones para evitar el uso inadecuado de recursos y potencializar los beneficios (fig. 1).

Método

Descripción de la tecnología a evaluar

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano tipo IgG2 que se une al EGFR con mayor afinidad que

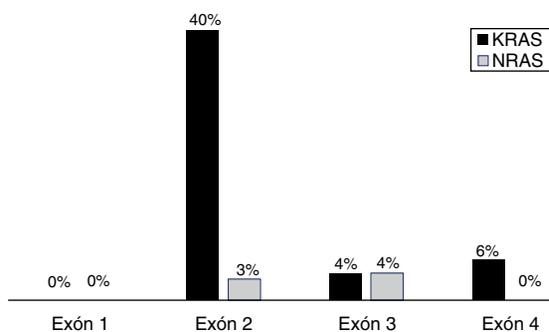


Figura 1 Prevalencia de mutaciones adicionales en el exón 2 en la población con *KRAS* WT.

Mutaciones en el exón 2 de *KRAS* previamente identificadas.

Fuente: Douillard et al., 2013².

el ligando natural. Aprobado por el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con *KRAS* no mutado (natural) en combinación con quimioterapia con los esquemas FOLFOX (primera línea) y FOLFIRI (segunda línea) o como monoterapia tras el fracaso de la quimioterapia convencional¹⁰. Se administra como infusión intravenosa (IV) en dosis de 6 mg/kg cada 2 semanas. Panitumumab se une al dominio de fijación al ligando de EGFR e inhibe la dimerización y consecuente autofosforilación del receptor inducidas por ligandos conocidos de EGFR. La unión de panitumumab a EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleucina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular¹¹.

Comparadores

Se define como el comparador a bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la angiogénesis mediante el antagonismo de la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular humano y que se administra mediante infusión IV a dosis de entre 5 y 10 mg/kg una vez cada 2 semanas¹². Su elección obedeció a la posibilidad de comparar ambos fármacos directamente a partir del análisis extendido del estudio PEAK (Schwartzberg et al. 2014), en el que se incluyó a pacientes en quienes se investigaron mutaciones no sólo en *KRAS* (exones 3 y 4), sino también en los exones 2, 3 y 4 de *NRAS*. En este estudio se comparó la eficacia de panitumumab + FOLFOX6 frente a bevacizumab + FOLFOX6 en el tratamiento del CCRm en pacientes con *KRAS* y *NRAS* inicialmente sin mutaciones (WT).

Efectividad

Se observó una supervivencia libre de progresión (SLP) de 13 meses con panitumumab en comparación con 9.5 meses con bevacizumab, así como una supervivencia global (SG) de 41.3 meses frente a 28.9 meses en cada grupo, respectivamente (Estudio PEAK)¹³.

Seguridad

El perfil de seguridad reportado en el estudio PEAK¹³ resultó similar a lo reportado en estudios anteriores, sin que se observara ningún evento nuevo adicional. En el análisis de la subpoblación con *RAS* WT, el evento adverso más serio y más frecuentemente reportado fue la embolia pulmonar, sin ninguna diferencia superior al 5% en la incidencia de eventos adversos serios entre ambas alternativas. Sin embargo, el 5 y el 9% de los pacientes tratados con panitumumab y bevacizumab, respectivamente, experimentaron eventos adversos fatales. Adicionalmente, se analizó la presencia de reacciones serias a la administración del fármaco. Algunas de estas reacciones a la infusión pueden incluir obstrucción de vías aéreas de aparición súbita, urticaria, hipotensión o paro cardíaco (Kang y Saif, 2007)¹⁴. El 2% de los pacientes bajo tratamiento con panitumumab y el 5% de quienes recibieron bevacizumab reportan reacción en el sitio de infusión grado 3; no se reportó ningún evento grado 4 o 5.

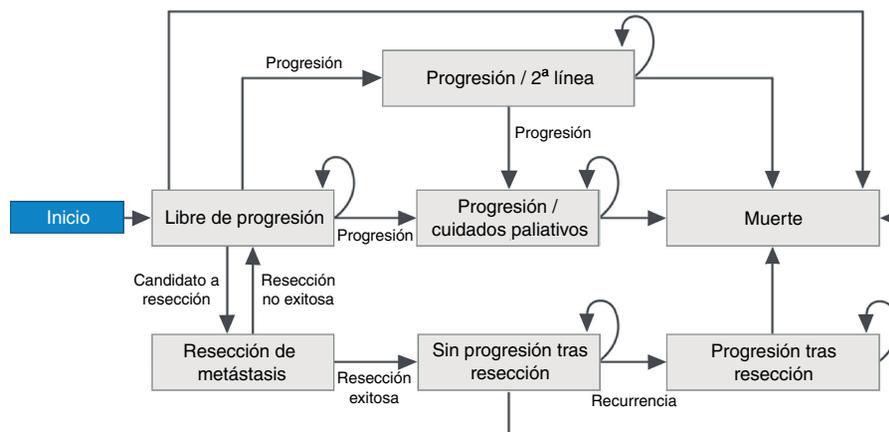


Figura 2 Modelo de Markov en primera línea.

Tipo de evaluación

La evaluación económica de panitumumab + FOLFOX frente al manejo con bevacizumab + FOLFOX como primera línea en pacientes con CCRm con RAS WT en instituciones del sector público de salud en México se realizó mediante el desarrollo de un modelo de Markov que simula el curso clínico de una cohorte hipotética de 1,000 pacientes. Como criterios de valoración de la efectividad se emplean la SG y la SLP. La simulación se efectúa en ciclos de transición de 2 semanas de duración, con un horizonte temporal a 60 meses (horizonte suficiente para captar los costos y los beneficios de los tratamientos) y se aplica una tasa de descuento del 5% anual sobre los costos y beneficios clínicos. Los resultados se expresan mediante la razón costo-efectividad promedio, la cual indica el costo que habría que pagar con panitumumab y con bevacizumab por unidad de SG ganada.

Descripción del análisis conducido

La evaluación de los esquemas de tratamiento se realizó mediante un modelo de Markov que simula el curso clínico de una cohorte de pacientes con CCRm con KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4) no mutados (RAS WT). Una vez que el paciente es diagnosticado o reestadificado inicia un tratamiento sistémico con bevacizumab o panitumumab en combinación con FOLFOX (fig. 2).

La evolución del paciente se evalúa a medida transita por los diferentes estados de salud del modelo:

- Los pacientes inician la simulación en el estado libre de progresión, donde reciben tratamiento con panitumumab o bevacizumab hasta que la enfermedad progresa o son sometidos a resección de metástasis o mueren. Aquellos pacientes que suspenden tratamiento debido a la presencia de eventos adversos graves permanecen en dicho estado hasta que la enfermedad progresa.
- La duración del ciclo de transición se definió en 2 semanas, acorde con la duración del ciclo de tratamiento.
- Las probabilidades de transición a lo largo del modelo se estimaron a partir de los resultados de SLP y SG del estudio PEAK y se ajustaron conforme a una distribución

Weibull para extrapolar los resultados más allá del tiempo de seguimiento del estudio.

- El escenario base sobre el porcentaje de pacientes sometidos a resección de metástasis y la tasa de éxito de la intervención se define conforme a lo reportado por el panel de médicos expertos (11% de intento de resección y 80% de tasa de éxito con panitumumab y 22.2% de resección y una tasa de éxito del 71% con bevacizumab). Sin embargo, se consideran 2 escenarios adicionales para evaluar las repercusiones que esta variable tiene sobre el resultado global del modelo: el primero asumiendo los mismos porcentajes reportados en el estudio PEAK (13.6% de intento de resección y 66.7% de tasa de éxito con panitumumab y 11% de resección y tasa de éxito del 77.8% con bevacizumab) y el segundo asumiendo que no se efectúa resección del sitio de metástasis (0% de intentos).
- Cuando los pacientes progresan o suspenden la primera línea de tratamiento debido a eventos adversos, pueden pasar a una segunda línea de terapia (tratamiento activo) o recibir manejo paliativo; en ambos casos, el porcentaje de pacientes asignados a cada tratamiento es definido por el panel de médicos expertos de acuerdo con la práctica habitual en sus instituciones. Los tratamientos incluyen: anti-EGFR + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFIRI, FOLFIRI solo y cuidados paliativos.
- El análisis se efectúa para un horizonte temporal de 60 meses, horizonte suficiente para cubrir los costos y los beneficios asociados a los tratamientos. La perspectiva utilizada en esta evaluación es la del Sistema Nacional de Salud pública y se aplican costos del IMSS.

Uso de recursos

La realización de un análisis farmacoeconómico que resulte relevante al contexto nacional es determinada por la calidad de la información que la alimenta y la coherencia de los supuestos empleados en el modelo de evaluación con la práctica clínica en México. Por tal motivo, se integró un panel de médicos expertos, con el objeto de identificar el perfil del paciente y de la práctica clínica habitual en el tratamiento del CCRm en instituciones de salud pública en México.

Tabla 2 Costo promedio por ciclo de 14 días de tratamiento citotóxico por tipo de esquema

Esquema	Dosis		Costo ^a
FOLFOX			
Oxaliplatino	85 mg/m ² IV día 1		\$ 881.45
Leucovorin	400 mg/m ² día 1		\$ 2,378.50
5-FU	400 mg/m ² IV en bolo × 2 días;	600 mg/m ² IV día × 2 días	\$ 91.38
			\$ 137.07
		Total	\$ 3,488.41
FOLFIRI			
Irinotecan	180 mg/m ² IV en 30-90 min día 1		\$ 2,040.5
Leucovorin	400 mg/m ² día 1		\$ 2,378.50
5-FU	400 mg/m ² IV en bolo × 2 días;	600 mg/m ² IV día × 2 días	\$ 91.38
			\$ 137.07
		Total	\$ 4,601.77
Panitumumab	6 mg/kg IV en 1 h días 1 cada 2 semanas	4 viales de 100 mg	\$ 30,796.80
Bevacizumab	5 mg/kg día 1 cada 2 semanas	4 viales de 100 mg Un vial de 400 mg	\$ 21,430.64 \$ 19,468.68

^a Los costos de los esquemas de quimioterapia se estiman por vial conforme la dosis recomendada, es decir, una vez que un vial es abierto, el contenido sobrante no puede ser usado en otro paciente (se contabiliza como desperdicio). Se considera un peso promedio de 67 kg de acuerdo con los datos reportados por Fuchs Tarlovsky y Gutiérrez Salmeán, 2008¹⁵, quienes evaluaron el estado nutricional de 117 pacientes con cáncer (26% de mujeres con cáncer de colon y 33% de hombres con cáncer de colon, gástrico y recto) atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital General de México y una superficie corporal de 1.70 m² estimada según la fórmula de Dubois y Dubois $1.70 = \sqrt{((67 \text{ kg} \times 155 \text{ cm})/3,600)}$. Los costos de los AcMo se estiman por vial para un peso promedio de 67 kg y una superficie corporal de 1.70 m².

El panel se conformó con 5 oncólogos médicos pertenecientes a 4 instituciones de salud pública: uno del Instituto Nacional de Cancerología, uno del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la SSA, 2 médicos del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y uno más del Hospital General Naval de Alta Especialidad de la SEMAR. Para la recolección de datos se desarrolló un instrumento en el que se recolectó información sobre el perfil del paciente, esquemas de tratamiento, monitorización y seguimiento médico, atención de eventos adversos, procedimientos quirúrgicos y cuidados paliativos.

Se incluyen los costos médicos directos, dentro de los que se contempla: el costo de la primera línea de tratamiento, el cual incluye una terapia dirigida + quimioterapia; la atención de eventos adversos grado 3/4; el soporte y seguimiento médico (consultas y estudios); la resección de metástasis (cirugía); el costo del tratamiento de 2^a línea; el costo del tratamiento paliativo, y los gastos funerarios.

- **Prueba para detección de mutaciones en RAS.** Todos los pacientes en el brazo con panitumumab son evaluados para detectar mutaciones en RAS.
- **Soporte y seguimiento médico.** Se aplica el costo de una consulta de oncología médica cada 4 semanas para valoración y una tomografía computarizada cada 8 semanas.
- **Tratamiento.** Se incluye en el análisis el costo de los anticuerpos monoclonales y el costo de la quimioterapia, la administración y el seguimiento médico. El costo de panitumumab fue proporcionado por Amgen México; el costo del resto de los fármacos (irinotecán, 5-fluorouracilo, leucovorin, bevacizumab y oxaliplatino) se obtuvo de los costos publicados en el portal del Sistema Electrónico de compras del IMSS (compras.imss.gob.mx). Los costos

de cada medicamento son calculados por ciclo conforme a las dosis recomendadas de cada uno de ellos (tabla 2).

- **Resección metástasis.** El costo de la cirugía de resección del sitio de metástasis en aquellos pacientes con respuesta adecuada y viabilidad de resección se estimó a partir de la relación de insumos y procedimientos reportados por el panel de médicos consultados. Se incluyen cirugía, hospitalización, consultas y pruebas de laboratorio, obteniéndose un total de \$ 67,178.08.
- **Eventos adversos.** El costo de los eventos adversos por grado fue tomado de las cédulas médico-económicas (grupos relacionados de diagnóstico [GRD]) publicadas por el IMSS¹⁶ y actualizadas a precios del 2014 de conformidad con la información acumulada reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía¹⁷. El costo de aquellos eventos adversos no identificados en los GRD se estimó a partir del manejo reportado por el panel de médicos expertos. El costo del manejo médico de la reacción en el sitio de la infusión se calculó a precios del IMSS conforme al manejo descrito por Kang y Saif, 2007¹⁴.

Si bien la toxicidad cutánea es un evento adverso frecuente, se puede reducir su incidencia hasta en un 50% con medidas generales que incluyen humectantes, doxiciclina y corticoides tópicos (Lacouture et al., 2010)¹⁸, lo que equivaldría a una reducción del 50% en el costo previsto de \$ 11.41 y 4.57 con bevacizumab y panitumumab, respectivamente (costo total de atención de \$ 228.27, con una incidencia del 2% de reacciones grado 3 con panitumumab), es decir, un costo por concepto de atención de una reacción en el sitio de la infusión de \$ 5.71 y \$ 2.28, respectivamente, por paciente. Por tal motivo, en el presente análisis no se incluyen los costos de atención de dichos eventos adversos, por el bajo impacto

Tabla 3 Parámetros utilizados en el análisis de sensibilidad

Parámetro	Media	Intervalo	
<i>Resección de metástasis</i>	\$ 67,178.08	\$ 53,742.47	\$ 100,767.13
<i>Esquema panitumumab + mFOLFOX6</i>	18.10	14.48	21.65
(núm. de ciclos)	11.20	8.96	21.65
<i>Esquema bevacizumab + mFOLFOX6</i>	14.10	11.28	21.65
(núm. de ciclos)	10.50	8.40	21.65
<i>Terapias subsecuentes (núm. de ciclos)</i>			
Anti-EGFR + FOLFOX	17.0	13.62	22.13
Anti-EGFR + FOLFIRI	17.0	13.62	22.13
Bevacizumab + FOLFOX	14.4	11.54	18.76
Bevacizumab + FOLFIRI	14.4	11.54	18.76
FOLFOX	11.5	9.23	15.00
FOLFIRI	11.5	9.23	15.00
<i>Tratamiento paliativo (costo ciclo)</i>	\$ 3,306.06	\$ 2,644.85	\$ 3,967.27
<i>Pacientes sometidos a resección</i>			
Panitumumab + mFOLFOX6	11.0%	5.0%	22.0%
Bevacizumab + mFOLFOX6	22.0%	5.0%	22.0%
<i>Resección exitosa</i>			
Panitumumab + mFOLFOX6	80.0%	65.0%	85.0%
Bevacizumab + mFOLFOX6	71.0%	65.0%	85.0%
Tiempo hasta la resección (semanas)	27.1	24.39	29.81

que representan en el costo previsto del tratamiento y las relaciones costo-efectividad.

- **Manejo paliativo.** El costo del manejo sintomático del paciente que ha progresado fue definido por el panel de médicos expertos en \$ 3,306.06 (rango: \$ 1,516.74- \$ 7,728.98) cada 2 semanas e incluye medicamentos para el manejo del dolor (buprenorfina, dexametasona, diclofenaco, fentanilo, ketorolaco, morfina, ondansetrón, oxígeno domiciliario, paracetamol, senósidos AB y tramadol), así como consultas y estudios de seguimiento. Los esquemas más frecuentes son: buprenorfina 0.2 mg c/8 h por un mes, tramadol-paracetamol 37.5-325 mg c/6 h × 30 días, morfina 15 mg c/8 h y fentanilo un parche c/3 días por un mes. Adicionalmente, se incluyen los gastos generados al final de la vida, los cuales se toman de la compensación que otorga el IMSS a las familias del paciente fallecido por concepto de gastos funerarios (\$ 4,037.40), equivalente a 60 salarios mínimos en el Distrito Federal¹⁹, que para el año de 2014 es de \$ 62.29 (Comisión Nacional de los Salarios Mínimos, 2014²⁰).
- **Tasa de descuento.** Por tratarse de una evaluación con un horizonte temporal a 60 meses, se emplea una tasa de descuento del 5% anual a los beneficios clínicos y a los costos.

Análisis de sensibilidad

Se efectuó un análisis multivariante de sensibilidad con las variables clave del modelo: número de ciclos de los esquemas de primera y segunda línea, costo de la resección de metástasis, costo de la terapia paliativa, porcentaje de pacientes sometidos a resección, tasa de éxito de la resección y media del tiempo transcurrido hasta que se llevó a cabo la intervención. Los valores utilizados en el caso base

y los rangos de variación de cada una de las variables se muestran en la tabla 3.

Cada parámetro es generado aleatoriamente dentro de los rangos definidos, con cada nuevo valor se evalúa el modelo y se guarda el resultado, y una vez que se han generado 1,000 simulaciones, se obtienen medias e intervalos de confianza (IC) sobre cada una de las salidas del modelo.

Análisis de minimización de costos con el uso de antirreceptor del factor de crecimiento epitelial

Actualmente, a nivel institucional se dispone de otro anti-EGFR (cetuximab, clave: 010.000.5475.00 y 010.000.5475.01) aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, ante la falta de evidencia comparativa directa entre ambas terapias, el análisis se limitó a la cuantificación del costo de la atención como primera línea en pacientes con CCRm RAS WT.

Resultados

Del modelo de evaluación se obtiene el costo promedio previsto de atención por paciente con panitumumab y bevacizumab desde el inicio de la primera línea hasta la muerte, donde se manejan costos por conceptos como la prueba para el diagnóstico de mutaciones (prueba RAS), primera línea de tratamiento, eventos adversos, resección de metástasis, segunda línea de tratamiento, consultas médicas, monitorización de la enfermedad, cuidados paliativos y gastos funerarios, lo cual arroja un costo total por paciente de \$ 1,048,009.42 con el esquema de panitumumab + mFOLFOX6, y de \$ 872,201.70 con bevacizumab + mFOLFOX6, donde el costo total de la atención previa a la progresión de la enfermedad representa el 68.4% y el 51.7% del costo

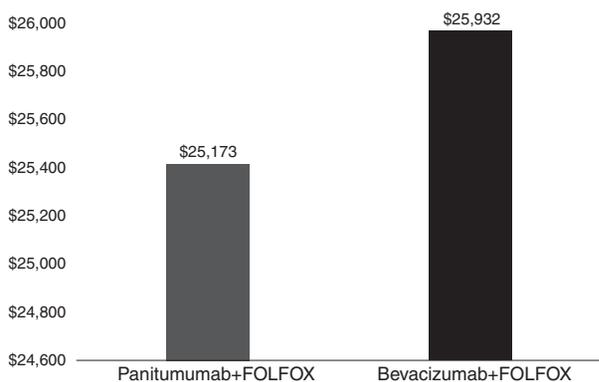


Figura 3 Análisis de costo-efectividad promedio.

total en los grupos tratados con panitumumab y pevaci- zumab, respectivamente, con un costo por mes de SG de \$ 25,173 con panitumumab y de \$2 5,932 con bevacizumab. Por lo tanto, se obtiene una reducción de \$ 759 por mes de sobrevida global con el uso de panitumumab en el escenario base (fig. 3).

En el análisis de sensibilidad se obtiene un costo pre- visto de atención con panitumumab de \$ 1,055,020.05 (IC del 95%, \$ 1,048,139.51-\$ 1,061,900.59) y con bevacizumab de \$ 973,632.13 (IC del 95%, \$ 965,350.40-\$ 981,913.86). A partir de estos valores se obtiene nuevamente el costo por mes de SG (razón costo-efectividad promedio) de \$ 25,244.69 (IC del 95%, \$ 25,075.13-\$ 25,414.25) con panitumumab y de \$ 30,209.49 (IC del 95%, \$ 29,929.64-\$ 30,489.34) con bevacizumab. Esta tendencia favorable a panitumumab es resultado del diferencial en los meses de SG reportado en el estudio PEAK de 41.3 meses frente a 28.9 meses con beva- cizumab (fig. 4).

Análisis de minimización de costos con el uso de antirreceptor del factor de crecimiento epitelial

Panitumumab y cetuximab son inhibidores del EGFR y ambos han sido evaluados recientemente como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm RAS WT en los estudios PRIME-extensión², PEAK¹³, OPUS⁸ y FIRE-3²¹ (tabla 4).

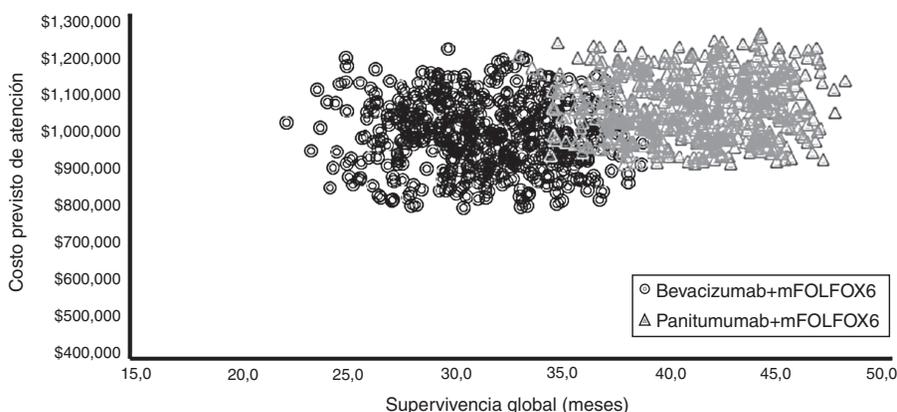


Figura 4 Análisis de costo-efectividad promedio.

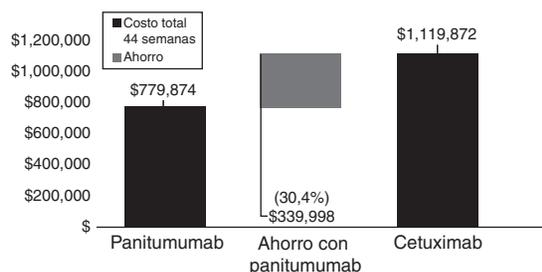


Figura 5 Ahorro a 44 semanas con el uso de panitumumab.

Si bien panitumumab parece producir mayores beneficios que cetuximab en la SG vs. sus respectivos brazos de control, panitumumab presenta ganancias de entre 5.8 y 12.4 meses vs. los controles, en tanto que cetuximab reporta ganancias de entre 2.9 y 7.5 meses vs. los controles. No existen actual- mente estudios que los comparen directamente en población con RAS WT. El único antecedente de comparación directa entre ambos agentes anti-EGFR es el estudio ASPECCT, el cual evaluó su uso como monoterapia en pacientes con KRAS WT y fue diseñado para demostrar no inferioridad. Por lo tanto, la evaluación se realizó en términos de costos y úni- camente se incluyen el costo de la terapia anti-EGFR y el costo de la infusión (tabla 5).

Los resultados se proyectan a un horizonte temporal de 10 meses, conforme a la mediana mínima de SLP reportada para panitumumab y cetuximab en población con RAS WT en los estudios PRIME-extensión y FIRE-3.

Como se muestra en la figura 5, el uso de panitumumab genera un ahorro del 30% para las instituciones públicas de salud, lo cual equivale a reducir el gasto por concepto de terapia anti-EGFR en \$ 339,998.30 por paciente en un periodo de 10 meses.

Conclusiones

El uso de panitumumab (Vectibix®) como primera línea de tratamiento en adición a una quimioterapia basada en oxa- liplatino incrementa significativamente la SLP y mejora en gran medida la SG con respecto al uso de bevacizumab en pacientes con CCRm RAS WT (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS), lo cual se traduce en una mejora en los parámetros

Tabla 4 Estudios empleados en el análisis

Estudio	Control	Mutaciones descartadas	Resultado (meses)	Ganancia en salud (meses)
PEAK	Panitumumab + FOLFOX6	<i>KRAS</i> exones 2/3/4	SLP 13.0 m vs. 9.5 m	SLP + 3.5 m SG + 12.4 m
	Bevacizumab + FOLFOX6	<i>NRAS</i> exones 2/3/4	SG 41.3 m vs. 28.9 m	
PRIMEextensión	Panitumumab + FOLFOX4	<i>KRAS</i> exones 2, 3 y 4; <i>NRAS</i> exones 2, 3, 4; <i>BRAF</i> exón 15	SLP 10.1 m vs. 7.9 m	SLP + 2.2 m SG + 5.8 m
	FOLFOX 4 solo		SG 26.0 m vs. 20.2 m	
FIRE-3extensión	Cetuximab + FOLFIRI	<i>KRAS</i> exones 2/3/4	SLP 10.4 m vs. 10.2 m	SLP + 0.2 m SG + 7.5 m
	Bevacizumab + FOLFIRI	<i>NRAS</i> exones 2/3/4	SG 33.1 m vs. 25.6 m	
OPUS extensión	Cetuximab + FOLFOX4	<i>KRAS</i> exones 2/3/4	SLP 12.0 m vs. 5.8 m	SLP + 6.2 m SG + 2.9 m
	FOLFOX 4 solo	<i>NRAS</i> exones 2/3/4	SG 20.7 m vs. 17.8 m	

Tabla 5 Costo por ciclo de 2 semanas

Parámetro	Cada 2 semanas Panitumumab	Primera semana Cetuximab	Semana 2 en adelante Cetuximab
Precio presentación ^a	\$ 7,699.20	\$ 4,122.45	\$ 4,122.45
Costo mg	\$ 76.99	\$ 41.22	\$ 41.22
Dosis requerida	6 mg/kg	400 mg/m ²	250 mg/m ²
Dosis ciclo ^b	390 mg	680 mg	425 mg
Viales requeridos ^c	4 viales	7 viales	5 viales
Costo farmacológico	\$ 30,796.80	\$ 28,857.15	\$ 20,612.25
Costo infusión ^d	\$ 4,652.00	\$ 4,652.00	\$ 4,652.00
Costo total por aplicación	\$ 35,448.80	\$ 33,509.15	\$ 25,264.25
Costo total por ciclo de 2 semanas	\$ 35,448.80	\$ 58,773.40	\$ 50,528.50

^a Precio por presentación de cetuximab-costos publicados en el portal del Sistema Electrónico de Compras del IMSS (<http://compras.imss.gob.mx>); el costo de panitumumab fue proporcionado por Amgen México.

^b Se considera un peso promedio de 65 kg y una superficie de masa corporal de 1.7 m².

^c El número total de viales se calcula suponiendo que el medicamento sobrante no es utilizado en otro paciente, se presume desperdicio.

^d Los precios se toman de los «Costos unitarios por nivel de atención médica para 2014 para el IMSS», publicados en el Diario Oficial de la Federación el día 29 de abril del 2014²².

clínicos de este grupo de pacientes (aproximadamente un 43% del total de los pacientes con CCRm) que, aunada a la evaluación de su razón costo-efectividad media con base en el costo por mes de SG, permite a panitumumab posicionarse como el anticuerpo monoclonal con la mejor relación costo-efectividad en pacientes con RAS WT.

Al efectuar la evaluación económica centrada en el uso de agentes anti-EGFR, se observa que el uso de panitumumab constituye una estrategia costo-ahorradora, con una reducción en los costos totales de tratamiento y administración para las instituciones de salud pública.

Financiamiento

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de AMGEN México, sin que esto generara ningún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados de la misma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se extiende un cordial agradecimiento a los médicos con los que se integró un panel de expertos con objeto de identificar el perfil del paciente y práctica clínica habitual en el tratamiento del CCRm en instituciones de salud pública en México:

María del Consuelo Díaz Romero, del Instituto Nacional de Cancerología; Fidel David Huitzil Meléndez, del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la SSA; Miguel Ángel Pluma Jiménez, del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS; Miguel Quintana Quintana, del

Hospital General Naval de Alta Especialidad de la SEMAR, y Juan Alejandro Silva, del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Referencias

- Zinser SJW, Rodríguez RJ, Villalobos VR, et al. Use of bevacizumab in metastatic colorectal cancer report from the Mexican opinion and analysis forum on colorectal cancer treatment with bevacizumab (September 2009). *Drugs R D* 2011;11(2):101–11.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023–34.
- Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy. NICE technology appraisal guidance 242. January 2012. [Consultado 1 de septiembre 2014]. Disponible en: www.nice.org.uk/ta242.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2014. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Registro necesario.
- Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23:2479.
- Fernández MA, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer*. 2011;2:344–58.
- Peeters M, Oliner KS, Parker A, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase 3 study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1902–12.
- Tejpar S, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. *J Clin Oncol*. 2014;32 Suppl 3 [abstract LBA444]. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.onclive.com/conference-coverage/gcs-2014/RAS-Mutational-Analyses-in-mCRC-Trials-Highlight-Need-to-Think-Beyond-KRAS#sthash.lgdgDgUz.dpuf>.
- Price T, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):569–79.
- Cuarta y quinta actualizaciones de la edición 2012 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1/11/2013. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5320527&fecha=01/11/2013.
- Highlights of Prescribing Information, FDA prescribing information: Panitumumab. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://pi.amgen.com/united_states/vectibix/vectibix_pi.pdf.
- Highlights of Prescribing Information, FDA prescribing information: bevacizumab. [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.gene.com/download/pdf/avastin-prescribing.pdf>.
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *JCO*. 2014;32(21):2240–7.
- Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer —identification, prevention, and management. *J Support Oncol*. 2007;5(9):451–7.
- Fuchs Tarlovsky V, Gutiérrez Salmeán G. Situación nutricional en pacientes oncológicos internados en un hospital público de la ciudad de México. *Rev cubana med [revista en la Internet]*. 2008;47(2). [Consultado 7 de septiembre 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000200004&lng=es.
- Costo médico técnico. Grupos relacionados con el diagnóstico. Dirección de Prestaciones Médicas. División de Economía de la Salud. IMSS 2008.
- Portal electrónico del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Inflación acumulada de 129.8% durante el periodo comprendido entre el 1/01/08 al 1/04/14. [Consultado 6 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/indiceprecios/calculadorainflacion.aspx>.
- Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1351–7.
- Portal electrónico del Instituto Mexicano del Seguro Social, Gobierno de la República-Tramites. [Consultado 1 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/tramites/imss01010>.
- Portal electrónico de la Comisión Nacional de los Salarios Mínimos, STPS. [Consultado 2 de septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.conasami.gob.mx/nvos.sal.2014.html>.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–75.
- ACUERDO ACDO.SA3.HCT.040414/73.P.DF dictado por el H. Consejo Técnico en la sesión ordinaria celebrada el 4 de abril de 2014, relativo a la Aprobación de los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica para el año 2014. [Consultado 2 de septiembre 2014]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5342538&fecha=29/04/2014