

Análisis del coste de la terapia biológica del cáncer colorrectal metastásico con panitumumab y cetuximab

Raúl Arocho¹, Marisa García de Paredes², Joan Maurel³, Martina Lema⁴, Warren M. Hart⁵, Carlos Rubio-Terrés⁵

1 Unidad de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud. Amgen, SA. Barcelona

2 Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

3 Servicio de Oncología Médica. Hospital Clinic. Barcelona

4 Servicio de Farmacia. Complejo hospitalario universitario Juan Canalejo. La Coruña

5 HEALTH VALUE. Madrid.

Resumen

Objetivo: Estimar el coste de la terapia biológica en España con dos anticuerpos monoclonales (panitumumab y cetuximab) en monoterapia, para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en pacientes refractarios a quimioterapia convencional (fluoropirimidinas, irinotecán y oxaliplatino).

Métodos: El estudio se realizó desde la perspectiva del hospital, se consideraron los siguientes costes directos sanitarios: coste de adquisición de panitumumab y cetuximab y coste del hospital de día para la administración de ambos fármacos. El coste de los medicamentos se calculó a partir de los precios de venta del laboratorio (PVL), conforme a las dosis recomendadas en las fichas técnicas y al número de ciclos utilizados en los ensayos clínicos. Los valores antropométricos se tomaron de datos publicados de pacientes oncológicos españoles. El coste del hospital de día se obtuvo a partir de los precios publicados por varias Comunidades Autónomas. Se analizaron dos escenarios: sin y con reutilización de viales entre pacientes. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos (Monte Carlo).

Resultados: En el caso básico, sin reutilización de viales entre pacientes, el coste total (€ de 2008) por paciente con CCRm tratado con panitumumab y cetuximab sería, respectivamente, de 17.670 € y 22.955 €, con un ahorro de 5.285 € (23%) en los pacientes tratados con panitumumab. El ahorro sería de 2.864 € (14%) en el supuesto de un aprovechamiento óptimo de los viales entre los pacientes.

Los análisis de sensibilidad determinísticos confirmaron la estabilidad del caso básico, con ahorros por paciente que oscilaron entre 2.497 € y 5.625 €. Los análisis de Monte Carlo confirmaron asimismo el resultado, con ahorros con panitumumab en más del 96% y 97% de las simulaciones efectuadas, sin y con reutilización de los viales respectivamente.

Conclusiones: El tratamiento con panitumumab del cáncer colorrectal metastásico en pacientes refractarios a quimioterapia convencional puede generar ahorros para los hospitales del Sistema Nacional de Salud en comparación con la utilización de cetuximab.

Palabras clave: cáncer colorrectal metastásico, panitumumab, cetuximab, análisis de costes.

Abstract

Objective: The objective of the study was to assess the cost in Spain of the biologic therapy with two monoclonal antibodies (panitumumab and cetuximab) in monotherapy, for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in patients who failed conventional chemotherapies (fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan).

Methods: The analysis was conducted from the hospital perspective, which considered the acquisition cost of panitumumab and cetuximab and the cost of the visit to an oncology outpatient clinic related to the administration of both drugs. Drugs costs were calculated according to ex-factory prices, the recommended doses were based on the product label and the number of cycles was based on the clinical trials. Anthropometric values were obtained from published data in Spanish oncology patients. The cost of administration (oncology outpatient clinic unit) was calculated from published prices from some Spanish Regions. Two scenarios were analysed: with or without product wastage. Deterministic and probabilistic (Monte Carlo) sensitivity analyses were performed.

Results: In the base case, it was assumed that unused portion of the vial was not reused (product wastage), the total cost (€ 2008) per patient with mCRC treated with panitumumab and cetuximab was found to be 17,670 € and 22,955€, respectively, with savings of 5,285 € (23%). In the scenario in which it was assumed that unfinished vials were reused (no product wastage), the saving was found to be 2,864 € (14%).

The deterministic sensitivity analyses confirmed the robustness of the base case, with savings per patient between 2,497 € and 5,625 €. The Monte Carlo analyses also confirmed the base case result, with panitumumab savings occurring in more than 96% and 97% of the simulations, with or without wastage respectively.

Conclusions: Panitumumab may generate savings to the hospitals of the National Health System in the treatment of metastatic colorectal cancer in patients with refractory to conventional chemotherapies, compared to cetuximab.

Key words: metastatic colorectal neoplasms, panitumumab, cetuximab, cost analysis.

Introducción

En el año 2002 se registraron 22.964 casos nuevos de cáncer colorrectal (CCR) en España, con unas tasas estandarizadas de incidencia de 36,8 y 22,5 casos anuales por 100.000 habitantes, en hombres y mujeres respectivamente^[1]. El número de casos prevalentes de CCR originados a lo largo de 5 años se estima en 64.000^[2].

La mortalidad del CCR es muy elevada, constituyendo la segunda localización tumoral en importancia en hombres (12,7% de las muertes tumorales) y en mujeres (14,9%)^[1], con un incremento medio anual del 2,6%^[2]. La supervivencia media esperada para el CCR a los 5 años del diagnóstico es del 52,5% en nuestro país^[3].

La única posibilidad de curación del CCR cuando presenta metástasis hepáticas (CCRm) es la resección completa del tumor primario y de las metástasis. Sin embargo, solamente el 10%-20% de los pacientes con CCRm son candidatos a resección con intención de radicalidad^[4].

Un 19% de los casos de CCR son metastásicos en el momento del diagnóstico y se calcula que aproximadamente un 10%-25% de los pacientes diagnosticados en estadios precoces I-II (enfermedad local) y un 40%-50% de los diagnosticados en estadio III (enfermedad loco-regional) sufrirán una recurrencia metastásica tras el tratamiento inicial^[5].

A pesar de los avances conseguidos en el tratamiento del CCR gracias a la introducción de nuevos agentes quimioterápicos y a la optimización de su combinación, los resultados obtenidos tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la enfermedad metastásica siguen siendo modestos. En consecuencia, es absolutamente necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico en estos pacientes^[6].

El CCR es uno de los tumores sólidos con mayor sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (72%-89%), lo que confiere a la enfermedad un peor pronóstico y una peor respuesta a la quimioterapia, motivo por el cual la inhibición del EGFR se ha establecido como una diana importante en el tratamiento del CCR^[6].

Actualmente, se dispone de dos anticuerpos monoclonales (también denominados terapias biológi-

cas) indicados en el tratamiento del CCRm, que actúan inhibiendo la expresión del EGFR: cetuximab^[7], y panitumumab^[8]. Panitumumab es el primer anticuerpo monoclonal 100% humano indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CCRm que exprese el EGFR, con el gen KRAS no mutado, tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán^[8].

El origen 100% humano en un anticuerpo se ha relacionado con una reducción de la inmunogenicidad, así como con una mejora de la eficacia, seguridad y facilidad de administración^[8,9]. De esta manera panitumumab presenta una menor incidencia de reacciones infusionales respecto a cetuximab lo que conlleva que se pueda administrar sin necesidad de premedicación previa (que sí es necesaria para cetuximab) y sin necesidad tampoco de monitorización ni durante ni tras la administración del fármaco^[7-13]. Por otro lado, panitumumab también ha mostrado un mejor perfil farmacocinético lo cual ha permitido un régimen de administración cada 2 semanas (semanal para cetuximab) e incluso cada tres semanas.

Según un estudio español, el coste medio de un paciente con CCRm seguido durante cinco años, en el que se tuvieron en cuenta todos los gastos (ambulatorios, por tratamiento farmacológico, radioterapia, hospitalización, etc.) sería de 21.356 € por paciente^[14]. Sin embargo, este estudio se realizó en el año 2003, por lo que el coste estimado no refleja el coste de las terapias biológicas.

El objetivo del presente estudio fue estimar el coste de la terapia biológica en tercera línea del CCRm con panitumumab (Vectibix®) y cetuximab (Erbix®).

Métodos

Para el cálculo del coste de la terapia biológica en tercera línea del CCRm con panitumumab y cetuximab, se adoptaron una serie de premisas y estimaciones para el caso básico del análisis, que se resumen en la Tabla 1.

El presente estudio analiza los costes del tratamiento de un paciente con CCRm con ambos fármacos y no tiene en cuenta variables relacionadas con la

Tabla 1. Premisas y estimaciones adoptadas en el caso básico del estudio. Pacientes con CCRm refractarios a esquemas con 5-FU, oxaliplatino e irinotecán

Premisa	Panitumumab (Vectibix)	Cetuximab (Erbix)	Fuentes
Coste de adquisición (100 mg) (PVL)	400,13 €	192,30 €	24
Coste de adquisición (400 mg) (PVL)	1.600,00	—	
Dosis de carga (inicial)	—	400 mg/m ²	7,8
Dosis por ciclo (mantenimiento)	6 mg/kg	250 mg/m ²	
Peso y superficie corporal de un paciente neoplásico promedio	66 ± 11 kg	1,72 ± 0,14 m ²	17,18
Dosis administrada en el primer ciclo	396 mg	688 mg	calculado
Dosis administrada en los ciclos siguientes	396 mg	430 mg	calculado
Nº de viales administrados en el primer ciclo	1 de 400 mg	7	estimado
Nº de viales administrados en cada ciclo siguiente	1 de 400 mg	5	estimado
Coste por mg	4,00 €	1,91 €	calculado
Número de ciclos por tratamiento	10	20	21-23
Coste del hospital de día (por visita)	167 € (133-201 €)		26-31

Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico; PVL: precio de venta del laboratorio.

eficacia. Actualmente no se dispone de datos de eficacia obtenidos en estudios comparativos de ambos fármacos, y la evidencia actualmente existente no permite establecer que haya diferencias de eficacia. Al contrario, aun con las precauciones con las que hay que tomar los resultados obtenidos en estudios distintos, sí que parece que los resultados de supervivencia libre de progresión (16 semanas —4 meses— para panitumumab^[15] y 3,7 meses para cetuximab^[16] y de tasa de respuesta son muy parecidos cuando se comparan para ambos fármacos, en pacientes KRAS no mutado (condición imprescindible para poder ser tratados tanto con uno como con otro). Por todo ello, hemos considerado que un análisis de costes es el estudio más relevante teniendo en cuenta la información actualmente disponible.

El análisis de costes se hizo desde la perspectiva del hospital. Por lo tanto, sólo se consideraron los costes directos sanitarios, que se presentan en euros (€) del año 2008.

El coste de los medicamentos comparados se estimó suponiendo el empleo de las dosis recomendadas en sus fichas técnicas^[7,8]. La dosis de panitumumab es de 6 mg/kg^[8]. En el caso de cetuximab es necesario administrar una dosis inicial de carga (400 mg/m²) siendo las dosis de mantenimiento de 250 mg/m²^[7]. Se consideró un peso corporal medio de los pacientes de 66 ± 11 kg, con-

forme al estudio de Gómez-Candela y cols. en una muestra de pacientes oncológicos españoles, el 44% de los cuales presentaba CCR^[17]. La superficie corporal media se estimó en 1,72 ± 0,14 m², valor que se obtuvo a partir del peso y la talla media de los mismos pacientes, mediante la calculadora de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)^[18] aplicando la fórmula de Mosteller^[19]. Este valor concuerda con los datos estadísticos del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la talla de los españoles^[20]. El número medio de ciclos por paciente tratado con panitumumab (diez) se estimó a partir del ensayo clínico de Amado y cols.^[21]. El correspondiente a cetuximab (20 ciclos) se obtuvo del informe de evaluación del *Center for Drug and Evaluation Research* (CDER) de la *Food and Drug Administration* (FDA)^[22] y de un estudio internacional sobre la práctica clínica en el manejo del CCR^[23] (Tabla 1).

Los costes de adquisición (precios de venta al público con IVA, PVPiva) de los tratamientos se obtuvieron de la base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos^[24]. A partir de ellos, se calcularon los precios de venta del laboratorio (PVL) aplicando los factores de conversión de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios^[25]; el PVL es el precio utilizado en el análisis teniendo en cuenta que

panitumumab y cetuximab son de uso hospitalario. El coste de una visita al hospital de día para la administración de las terapias biológicas se obtuvo de los precios públicos de 6 Comunidades Autónomas^[26-31] (Tabla 1).

En el análisis se consideraron dos situaciones: **escenario 1**: los viales de panitumumab y cetuximab no son reutilizados en el caso de que no se consuman completamente, con lo que el coste de las dosis se calcula por viales enteros; y **escenario 2**: los viales son reutilizados en otros pacientes, calculándose el coste por mg. No obstante, debe tenerse en cuenta que las fichas técnicas de ambos medicamentos indican que los viales no contienen ningún conservante antimicrobiano, por lo que deben usarse inmediatamente después de la disolución y, en cualquier caso, en un plazo máximo de 24 horas (conservándolos a una temperatura entre 2º C y 8 ºC) a no ser que la disolución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas^[7,8]. Por este motivo, es de suponer que, en la mayoría de los casos, los viales no son reutilizados en la práctica clínica.

El cálculo del coste del tratamiento del CCRm con panitumumab y cetuximab, se hizo con la siguiente fórmula:

$$a + (b \times (d - 1)) + (c \times d)$$

en donde "a" es el coste de adquisición de panitumumab y cetuximab, en el primer ciclo (con dosis de carga en el segundo caso), "b" el coste de cada ciclo siguiente, "c" el coste del hospital de día (1 visita) y "d" el número de ciclos de tratamiento.

Se hicieron varios análisis de sensibilidad para comprobar la estabilidad de los resultados del caso básico^[32]. Dos análisis fueron determinísticos:

- el primero, utilizando valores de $\pm 20\%$ del promedio del coste de la visita al hospital de día; y
- el segundo, mediante una distribución uniforme de pacientes dentro de un intervalo de pesos (50-100 kg, con incrementos de 2 kg) y estaturas (150-190 cm, con incrementos de 2 cm).

También se hicieron análisis probabilísticos de Monte Carlo que evalúan, mediante un elevado número de simulaciones, el efecto sobre los resultados de la modificación simultánea de varias variables, dentro de unos intervalos plausibles y de

acuerdo con unas distribuciones estadísticas previamente definidas. Este tipo de análisis genera habitualmente resultados que se sitúan entre los obtenidos en los análisis determinísticos univariantes y los análisis de escenarios extremos, por lo que pueden dar lugar a una estimación más realista de la incertidumbre^[32-34]. Las simulaciones de modificación de las distintas variables involucradas, se hicieron conforme a las siguientes distribuciones estadísticas^[35,36]: (i) normales para el peso (66 ± 11 kg)^[17] y la estatura ($163 \pm 6,5$ cm)^[17], utilizada esta última para el cálculo de la superficie corporal; y (ii) uniformes para el coste de la visita al hospital de día (133-201 €)^[26-31] y para el número de ciclos de tratamiento (8 a 12 con panitumumab y 16 a 24 con cetuximab)^[21-23] para una duración del tratamiento de 4 a 6 meses. Cada análisis de Monte Carlo se hizo mediante 10.000 simulaciones, en cada una de las cuales (que representa a un paciente hipotético) se asigna aleatoriamente un valor de las variables antes mencionadas.

El análisis de costes y las simulaciones de Monte Carlo se hicieron mediante un modelo en Excel.

Resultados

1. Escenario 1. Sin reutilización de viales (cálculos por vial)

Caso básico

De acuerdo con las premisas indicadas en la Tabla 1, el coste total por paciente con CCRm tratado con panitumumab y cetuximab sería, respectivamente, de 17.670 € y 22.955 € sin reutilización de viales, con un ahorro de 5.285 € (23%) en los pacientes tratados con panitumumab (Tabla 2).

Análisis de sensibilidad determinísticos

El análisis de sensibilidad, en el cual se utilizó una variación de $\pm 20\%$ del coste de hospital de día como valores extremos, confirmó la estabilidad del caso básico, con ahorros por paciente que oscilaron entre 4.945 € (22%) y 5.625 € (24%) (Tabla 3).

En el análisis en el cual se distribuyeron uniformemente 546 pacientes hipotéticos dentro de un intervalo

Tabla 2. Coste del tratamiento del CCRm. Resultados del caso básico: análisis sin reutilización de viales (cálculos por vial) (€ de 2008).

Fármaco (Especialidad)	Coste primer ciclo (€) (a)	Coste de cada ciclo siguiente (€) (b)	Coste del hospital de día (€) (c)	Número de ciclos (d)	Coste total por paciente (€) $a+(bx(d-1))+cxd$	Diferencia de costes* (€)	Diferencia de costes* (%)
Panitumumab	1.600	1.600	167	10	17.670	- 5.285	- 23%
Cetuximab	1.346	962	167	20	22.955		

* Un resultado negativo indica ahorros con panitumumab; un resultado positivo indica ahorros con cetuximab.
Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

de pesos (50-100 kg, en incrementos de 2 kg) y estaturas (150-190 cm, en incrementos de 2 cm) también se confirmó la estabilidad del caso básico, con un ahorro medio por paciente de unos 2.350 € (- 10%).

Análisis de sensibilidad probabilísticos

Los análisis de Monte Carlo confirmaron asimismo la solidez del resultado del caso básico (Tabla 4). En las simulaciones de los 10.000 pacientes en las que se modificaron simultáneamente las tres variables principales (peso, estatura y coste del hospital de día) se produjeron ahorros con panitumumab en el 96,49% de las simulaciones (Figura 1).

2. Escenario 2. Con reutilización de viales (cálculos por mg)

Caso básico

El coste total por paciente con CCRm tratado con panitumumab y cetuximab sería, respectivamente, de 17.510 € y 20.374 € con reutilización de viales, con un ahorro de 2.864 € (14%) en los pacientes tratados con panitumumab (Tabla 5).

Análisis de sensibilidad determinísticos

El análisis de sensibilidad, en el cual se utilizó una variación de $\pm 20\%$ del coste de hospital de día como valores extremos, confirmó la estabilidad del caso básico, con ahorros por paciente que oscilaron entre 2.497 € (13%) y 3.177 € (15%) (Tabla 6).

En el análisis en el cual se distribuyeron uniformemente 546 pacientes hipotéticos dentro de un intervalo de pesos (50-100 kg, en incrementos de 2 kg) y estaturas (150-190 cm, en incrementos de 2 cm) también se confirmó la estabilidad del caso básico, con un ahorro medio por paciente de unos 2.172 € (- 10%).

Análisis de sensibilidad probabilísticos

El análisis de Monte Carlo confirmó el resultado del caso básico (Tabla 7). En las simulaciones de los 10.000 pacientes en las que se variaron simultáneamente las tres variables principales (peso, estatura y coste del hospital de día) se produjeron ahorros con panitumumab en el 97,99% de las simulaciones (Figura 2).

Tabla 3. Coste del tratamiento del CCRm. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico: $\pm 20\%$ coste del hospital de día (cálculos por vial) (€ de 2008)

Fármaco (Especialidad)	Coste primer ciclo (€) (a)	Coste de cada ciclo siguiente (€) (b)	Coste del hospital de día (€) (c)	Número de ciclos (d)	Coste total por paciente (€) $a+(bx(d-1))+cxd$	Diferencia de costes* (€)	Diferencia de costes* (%)
Panitumumab	1.600	1.600	133/201	10	17.330/18.010	- 4.945/- 5.625	- 22%/- 24%
Cetuximab	1.346	962	133/201	20	22.275/23.635		

* Un resultado negativo indica ahorros con panitumumab; un resultado positivo indica ahorros con cetuximab.
Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

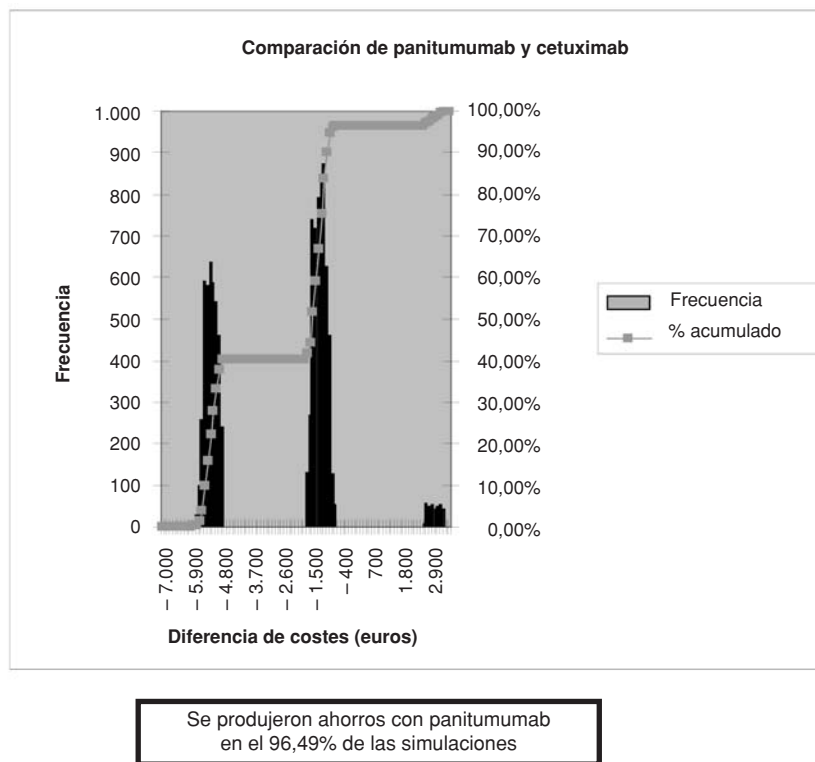


Fig. 1. Coste del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Análisis sin reutilización de viales (cálculos por vial). Resultados del análisis de sensibilidad de Monte Carlo, incluyendo las variables de peso, estatura y coste del hospital de día (€ de 2008).

Discusión

De acuerdo con las premisas del presente análisis, la terapia biológica del CCRm con panitumumab

genera, en el caso básico, unos ahorros por paciente en comparación con cetuximab que oscilan según el escenario considerado entre un mínimo de 2.864 € (en el caso de que se reutilizasen los viales) y un

Tabla 4. Coste del tratamiento del CCRm. Resultados de los análisis probabilísticos, mediante simulaciones de Monte Carlo (cálculos por vial) (€ de 2008)

Escenario	Diferencia de costes (€)	IC 95% (€)*
Simulación de Monte Carlo (variables incluidas)		
Peso, estatura y coste del hospital de día asignados aleatoriamente	-2.880	-9.491; 3.008
Peso y estatura aleatorios (coste del hospital de día fijo al mínimo)	-2.549	-9.096; 3.021
Peso y estatura aleatorios (coste del hospital de día fijo al promedio)	-2.911	-9.244; 2.681
Peso y estatura aleatorios (coste del hospital de día fijo al máximo)	-3.259	-9.584; 2.341
Tres variables, más la duración del tratamiento (4-6 meses) asignada aleatoriamente	-2.914	-11.434; 4.646

* Un resultado negativo indica ahorros con panitumumab; un resultado positivo indica ahorros con cetuximab.

Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

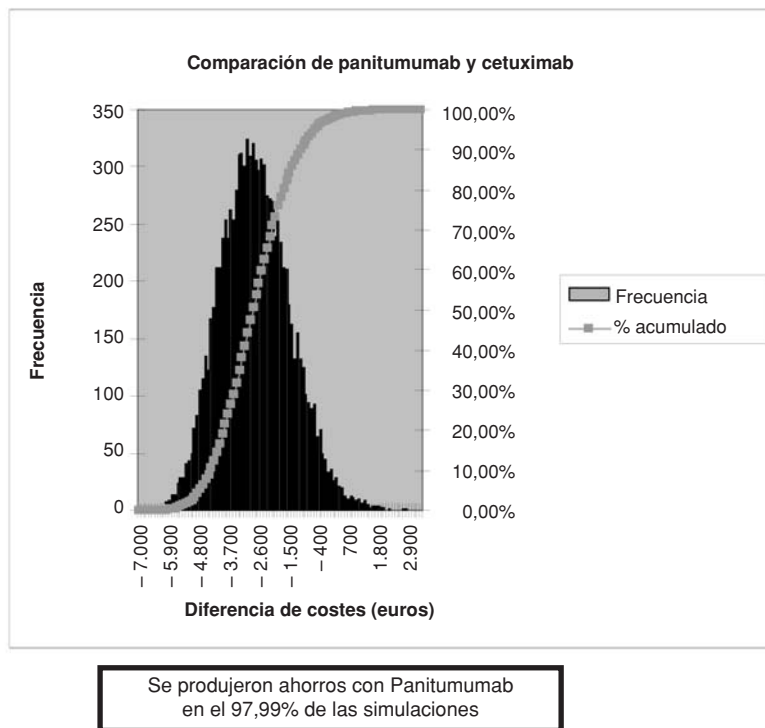


Fig. 2. Coste del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Análisis con reutilización de viales (cálculos por mg). Resultados del análisis de sensibilidad de Monte Carlo, incluyendo las variables de peso, estatura y coste del hospital de día (€ de 2008).

máximo de 5.285 € (sin reutilización de viales), para unos valores medios de 66 kg de peso y 1,72 m² de superficie corporal. El ahorro con panitumumab se produciría, según los resultados del análisis probabilístico, en el 96%-98% de los casos. Es decir, en tan solo el 2%-4% de las simulaciones efectuadas cetuximab sería el tratamiento que generaría menos costes. Cabe señalar que, a diferencia del análisis por

mg, en el análisis por viales se produjo una distribución discontinua debido al carácter discontinuo del aumento en el número de viales necesarios para administrar dosis superiores, con pérdida de fármaco (Figuras 1 y 2).

En la valoración de los resultados del estudio debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como las consistencias del mismo. En primer

Tabla 5. Coste del tratamiento del CCRm. Resultados del caso básico: análisis con reutilización de viales (cálculos por mg) (€ de 2008)

Fármaco (Especialidad)	Coste primer ciclo (€) (a)	Coste de cada ciclo siguiente (€) (b)	Coste del hospital de día (€) (c)	Número de ciclos (d)	Coste total por paciente (€) $a+(b \times (d-1))+c \times d$	Diferencia de costes* (€)	Diferencia de costes* (%)
Panitumumab	1.584	1.584	167	10	17.510	-2.864	-14%
Cetuximab	1.323	827	167	20	20.374		

* Un resultado negativo indica ahorros con panitumumab; un resultado positivo indica ahorros con cetuximab.

Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

Tabla 6. Coste del tratamiento del CCRm. Resultados del análisis determinístico: \pm 20% coste del hospital de día (cálculos por mg) (€ de 2008)

Fármaco (Especialidad)	Coste primer ciclo (€) (a)	Coste de cada ciclo siguiente (€) (b)	Coste del hospital de día (€) (c)	Número de ciclos (d)	Coste total por paciente (€) $a+(bx(d-1))+ (cxd)$	Diferencia de costes* (€)	Diferencia de costes* (%)
Panitumumab	1.584	1.584	133/201	10	17.170/17.850	- 2.497/- 3.177	- 13%/- 15%
Cetuximab	1.323	827	133/201	20	19.667/21.027		

* Un resultado negativo indica ahorros con panitumumab; un resultado positivo indica ahorros con cetuximab. Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

lugar, debe recordarse que se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad) en el que —no obstante— se ha intentado reproducir los costes reales que se generan en la práctica clínica.

El número de ciclos considerado en el análisis se ha tomado del principal estudio de eficacia de panitumumab^[21] y del informe de evaluación de la FDA para cetuximab^[22], y representa una media. Otras variables que podrían condicionar los resultados son el coste de la visita de hospital de día y los valores antropométricos (peso, estatura, superficie corporal) de los pacientes con CCRm. A este respecto, en el caso básico se utilizaron los datos de pacientes oncológicos españoles^[17]. El ahorro con cetuximab en el 2%-4% de las simulaciones se debe al hecho de que su dosificación por superficie corporal reduce los costes en un subgrupo reducido de pacientes, concretamente en aquellos en los que coinciden una baja estatura y un elevado peso corporal.

Por los motivos indicados, estos factores (número de ciclos, coste de hospital de día y variables antropométricas)

fueron sometidos a un análisis probabilístico de Monte Carlo que confirmó las conclusiones del caso básico. Con la variación simultánea de las variables antropométricas y del coste del hospital de día, se produjeron ahorros en los pacientes tratados con panitumumab en, aproximadamente, el 96%-98% de las simulaciones (Figuras 1 y 2). Cuando, además de las variables anteriores, también se modificó de manera simultánea el número de ciclos, el ahorro con panitumumab se mantuvo dentro del anterior intervalo, concretamente en el 97,1% de las simulaciones.

El presente análisis sólo considera los costes farmacológicos y los costes relacionados con la administración de la infusión de ambos fármacos. Por lo tanto, no tiene en cuenta otros costes que podrían influir en el resultado final tales como:

- El coste asociado al hecho de que el tiempo de la primera infusión de panitumumab sea un 50% menor que el de cetuximab^[7,8].
- Los costes de los efectos adversos: panitumumab es un anticuerpo monoclonal 100% humano, mientras que cetuximab es un anticuerpo

Tabla 7. Coste del tratamiento del CCRm. Resultados de los análisis probabilísticos, mediante simulaciones de Monte Carlo (cálculos por mg) (€ de 2008)

Escenario	Diferencia de costes (€)	IC 95% (€)*
Simulación de Monte Carlo (variables incluidas)		
Peso, estatura y coste del hospital de día asignados aleatoriamente	- 2.861	- 2.886;- 2.836
Peso y estatura aleatorios (coste del hospital de día fijo al mínimo)	- 2.516	- 2.541;- 2.492
Peso y estatura aleatorios (coste del hospital de día fijo al promedio)	- 2.877	- 2.902;- 2.852
Peso y estatura aleatorios (coste del hospital de día fijo al máximo)	- 3.190	- 3.215;- 3.166
Tres variables, más la duración del tratamiento (4-6 meses) asignada aleatoriamente	- 2.883	- 2.908;- 2.858

* Un resultado negativo indica ahorros con panitumumab; un resultado positivo indica ahorros con cetuximab. Abreviaturas: CCRm: cáncer colorrectal metastásico.

monoclonal quimérico (con aproximadamente un 34% de proteína de ratón)^[37], por lo que en principio cabe esperar un mejor perfil de seguridad asociado a panitumumab y por tanto un menor coste derivado de ello.

- Los costes de la premedicación (que sólo se aplican en el caso de cetuximab)^[7,8].
- Los costes del periodo de observación post-infusión (sólo imputables a cetuximab)^[7,8].

Estos costes corresponden a conceptos (seguridad, dosificación, necesidad de monitorización y premedicación) en los cuales panitumumab presenta ventajas respecto a cetuximab, debido a su carácter 100% humano, motivo por el cual su inclusión sería, en principio, favorable para panitumumab.

De acuerdo con las premisas del estudio, puede concluirse por tanto que la terapia biológica del cáncer colorrectal metastásico en tercera línea con panitumumab puede generar ahorros para los hospitales del Sistema Nacional de Salud en comparación con el tratamiento con cetuximab.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002 database. Disponible en URL: <http://www-dep.iarc.fr/> (consulta: mayo de 2008).
2. Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
3. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-83.
4. Dirección General de Salud Pública. Oncogüía del cáncer colorrectal de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana, 2007.
5. SEE Database. Disponible en URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (consulta: diciembre de 2006).
6. Taberero J. Anticuerpos monoclonales inhibidores de EGFR. Disponible en URL: <http://webcasts.prous.com/CNIO2005/contents/articles/taberero.pdf> (consulta: mayo de 2008)
7. Erbitux® (cetuximab). Ficha técnica o Resumen de características del producto. European Medicines Evaluation Agency. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf> (consulta: mayo de 2008).
8. Vectibix® (panitumumab). Ficha técnica o Resumen de características del producto. European Medicines Evaluation Agency. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-PI-es.pdf> (consulta: mayo de 2008).
9. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother* 2006; 29: 1-9.
10. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-64.
11. Hecht JR, Peeters M, Van Cutsem E, et al. Safety and tolerability of panitumumab, a fully human monoclonal antibody (MAb), in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Presented at: 31st European Society for Medical Oncology Congress; September 29-October 3, 2006; Istanbul, Turkey.
12. Vectibix (panitumumab). U.S. Package Insert. Amgen Inc.
13. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 2040.
14. Cots F, Novoa A, Macià F, et al. Cost hospitalari del tractament del càncer colorrectal. *Estudis d'Economia de la Salut*. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2006: 63-89.
15. European Public Assessment Report for Panitumumab®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion Panitumumab. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/panitumumab/H-741-en6.pdf> (consulta: octubre de 2008).
16. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-65.
17. Gómez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P, et al. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr Hosp* 2003; 18: 353-7.
18. Semergen. Calculadora de la superficie corporal en metros cuadrados. Disponible en URL: <http://www.semergen.es/semergen2/cda/documentos/calculadoras/calc/calculadora.jsp?id=8959> (consulta: octubre de 2008).
19. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098 (carta).
20. Ministerio de Sanidad y Consumo. Talla y peso medios de los españoles (año 2001). Disponible en URL: http://www.msc.es/gl/estadEstudios/estadisticas/docs/Cap_1_Poblaci_n.xls#Tal la y peso!A1 (consulta: mayo de 2008).
21. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-34.
22. Center for Drug and Evaluation Research. Application N° STN/BLA 125084. Medical Review. Erbitux (Cetuximab). U.S. Food and Drug Administration. Disponible en URL: http://www.fda.gov/cder/biologics/nda/125084_ERBITUX_MEDR_P2.PDF (consulta: abril de 2008).
23. IMS Oncology Analyzer 2006. Spain. London: IMS Health, 2007.
24. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: abril de 2008).
25. Información orientativa sobre los factores de conversión del PVL a PVP y PVP IVA, aplicables a partir del 1 de agosto de 2008 (R.D. 823/2008, de 16 de mayo – B.O.E. 30-05-08). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
26. Decreto 34/2006 de 19 de abril, por el que se establecen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de los centros dependientes del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Boletín Oficial del Principado de Asturias, N° 105, 9 de mayo de 2006: 9353-8.

27. Resolución de 16-01-2006, del Sescam, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. Diario Oficial de Castilla La Mancha, N° 19, 26 de enero de 2006: 1365-7.
28. Orden SLT/483/2005, de 15 de diciembre, por la que se regulan los supuestos y conceptos facturables y se aprueban los precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto Catalán de la Salud. Diario Oficial de la Generalidad de Cataluña, N° 4540, de 30 de diciembre de 2005: 43584.
29. Decreto 272/2005, de 27 de diciembre, por el que se establecen y regulan los precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios del Servicio Extremeño de Salud. Diario Oficial de Extremadura, N° 150, de 31 de diciembre de 2005: 18342-65.
30. Decreto 83/2004, do 15 de abril, polo que se establecen as tarifas dos servizos sanitarios prestados nos centros dependentes do Servizo Galego de Saúde e nas fundacións públicas sanitarias. Diario Oficial de Galicia, N° 85, de 4 de mayo de 2004: 6235-49.
31. Resolución 62/2006, de 13 de enero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se actualizan las tarifas por prestación de servicios en los centros y establecimientos asistenciales del Servicio Navarro de Salud. Boletín Oficial de Navarra, N° 45, de 14 de abril de 2006. Disponible en URL: <http://www.cfnavarra.es/bon/064/f0603002.htm> (consulta: enero de 2008).
32. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badía X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004; 122: 668-74.
33. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. *BMJ* 1999; 319: 635-8.
34. Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC. Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. En: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996: 247-75
35. Pertegaz S, Pita S. La distribución normal. *Cad Aten primaria* 2001; 8: 268-74. Disponible en URL: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/distr_normal/distr_normal2.pdf (consulta: octubre de 2008).
36. Glaser R. Monte Carlo simulation of scenario probability distributions. Livermore: Lawrence Livermore National Laboratory-University of California, October 23, 1996.
37. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et. al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 17-23.

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. HEALTH VALUE. C/ Virgen de Aránzazu, 21. 5º B. 28034 – Madrid. Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org