

Análisis farmacoeconómico del tratamiento con erlotinib, docetaxel, pemetrexed o tratamiento de soporte de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, previamente tratado con quimioterapia

Carlos Rubio-Terrés¹, Vicente Alberola², Joaquín Casal³, Enriqueta Felip⁴, José Luis González Larriba⁵ y Concepción Álvarez Sanz⁶

1 HERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. Madrid.

2 Servicio de Oncología Médica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

3 Servicio de Oncología Médica. Hospital Meixoeiro. Vigo.

4 Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

5 Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

6 ROCHE Farma S.A. Departamento de Farmacoeconomía. Madrid.

Este estudio fue realizado con una ayuda a la investigación, sin restricciones, por Roche Farma, S.A.

Resumen

Objetivo: Comparar la eficiencia del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNMA), previamente tratado con quimioterapia, con erlotinib (ERL), docetaxel (DOC), pemetrexed (PEM) o el tratamiento de soporte habitual (BSC).

Métodos: Análisis de minimización de costes, coste-utilidad e impacto presupuestario, mediante un modelo de Markov con tres estados: inicial, progresión de la enfermedad y muerte. Se simuló la evolución de una cohorte de pacientes durante 2 años (ciclos mensuales). Subpoblaciones analizadas: en segunda línea de tratamiento (caso básico), segunda y tercera líneas (ECOG de 0-1 o no) y tercera línea. Tiempos de supervivencia y sin progresión: obtenidos a partir de tres ensayos clínicos. Años de vida ajustados por calidad (AVAC): obtenidos de un estudio en 154 pacientes. Perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) (costes directos sanitarios). Utilización de recursos estimada mediante un panel de oncólogos españoles y de la bibliografía. Costes unitarios: a partir de bases de datos españolas (€ de marzo de 2006). Descuento anual: 3,5% (costes y utilidades). Análisis de sensibilidad: para las subpoblaciones; resultados a 3 años (distribuciones Weibull y Loglogística); y probabilístico (Monte Carlo).

Resultados: A los 2 años, se obtendrían más AVAC por paciente con ERL (0,24) que con DOC (0,23) y BSC (0,18). No hubo diferencias frente a PEM. El coste total

por paciente fue menor con ERL (17.838 €) que con DOC (20.392 €; - 2.554 €) o con PEM (27.317 €; - 9.479 €) y mayor que con BSC (8.198 €; + 9.640 €). ERL “domina” (es más eficaz, con menores costes) a DOC y reduce costes en comparación con PEM. Coste de ganar un AVAC o un año de vida con ERL, frente a BSC: 160.667 € y 56.706 €, respectivamente. Los costes de ganar un AVAC con DOC y PEM frente a BSC fueron mayores que con ERL: 243.880 € y 318.650 €, respectivamente; asimismo, los costes por AVG fueron mayores con DOC y PEM que con ERL: 71.729 € y 112.465 €, respectivamente. Los resultados fueron estables en los análisis de sensibilidad. Si 1.000 pacientes con CPNMA fueran tratados con ERL, el ahorro anual para el SNS (tasas de sustitución: 5%-65%) oscilaría entre 123.000-1.600.000 €, en sustitución de DOC, y 448.000-5.831.000 €, en sustitución de PEM.

Conclusiones: Según el modelo, el tratamiento con ERL del CPNMA previamente tratado, es más coste-efectivo que DOC y PEM, cuya sustitución produciría ahorros para el SNS.

Abstract

Objective: To compare the efficiency of therapy with erlotinib (ERL), docetaxel (DOC), pemetrexed (PEM) or best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have failed previous chemotherapy regimens.

Methods: Cost-minimization and cost-utility analyses were performed with a Markov model with 3 health states: initial, disease progression and dead. The evolution of a cohort of patients was simulated along 2 years (monthly cycles). Subpopulations analyzed: second line treatment (base case), second and third-line (ECOG 0-1 or not) and third-line only. Survival and time to progression were obtained from 3 clinical trials. Quality adjusted life years (QALY) were obtained from a study performed in 154 patients. National Health System (NHS) perspective (direct health costs) was applied. Resources used were estimated from a panel of Spanish oncologists and from the literature. Unit costs were derived from Spanish databases (€ March 2006). Annual discount rate: 3.5% (costs and utilities). Sensitivity analyses for subpopulations, 3 years results (Weibull and Loglogistic distributions) and probabilistic (Monte Carlo) were performed.

Results: After 2 years more QALY per patient were obtained with ERL (0.24) than with DOC (0.23) and BSC (0.18). No differences versus PEM were observed. The total cost per patient was lower with ERL (17,838 €) than with DOC (20,392 €; - 2,554 €) or PEM (27,317 €; - 9,479 €) and higher than with BSC (8,198 €; + 9,640 €). ERL was the “dominant” treatment (more efficacy and lower costs) versus DOC and resulted in a cost saving versus PEM. Additional cost per QALY or life year gained (LYG) with ERL versus BSC: 160,667 € and 56,706 €, respectively. Additional cost per QALY gained with DOC and PEM versus BSC were higher than with ERL: 243,880 € and 318,650 €, respectively; additional cost per LYG with DOC and PEM were also higher than with ERL: 71,729 € and 112,465 €, respectively. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the base case analysis. If 1,000 NSCLC patients were treated with ERL, the annual saving for NHS (substitution rates: 5%-65%) would range between 123,000-1,600,000 € (DOC replacement) and 448,000-5,831,000 € (PEM replacement).

Conclusions: According to this model, treatment with ERL of advanced previously treated NSCLC is more cost-effective than with DOC and PEM, with savings for the NHS.

Introducción

Anualmente se producen en España unos 18.500 casos nuevos de cáncer de pulmón, que fueron la causa de 18.069 muertes en el año 2002^[1-3]. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de pulmón y alrededor del 70% de los CPNM son estadios localmente avanzados o metastásicos (III y IV) de la enfermedad en el momento del diagnóstico (CPNMA)^[4]. La mediana de supervivencia del CPNM se sitúa próxima a los 12-14 meses en los estadios IIIA y IIIB y en 10-12 meses en el estadio IV, y es considerablemente superior a la descrita hace doce años^[5].

El principal efecto de la quimioterapia del CPNMA es el alivio de los síntomas, ya que las medianas del tiempo hasta la progresión que se obtienen son de tan sólo 3 a 5 meses y los efectos sobre la supervivencia son muy modestos^[6,7]. La quimioterapia en segunda línea con docetaxel (DOC) prolongó la supervivencia 2,9 meses, en comparación con el tratamiento de soporte (BSC) en pacientes previamente tratados con esquemas con platino^[8], resultado que no ha mejorado con pemetrexed (PEM), un tratamiento del CPNMA comercializado en España^[9].

Erlotinib (ERL) es un inhibidor del receptor tirosina-cinasa del factor de crecimiento epidérmico, recientemente comercializado, que prolonga la supervivencia (2 meses; 41%) como tratamiento de segunda o tercera línea del CPNMA^[10].

El coste del cáncer de pulmón (*Patient Management Category*, PMC 2303) puede ser de hasta 7.947 €^[11]. Por otra parte, el coste de adquisición de 1 ciclo de tratamiento con DOC o PEM es alto: 978-1.092 € y 2.400 €, respectivamente^[12]. El coste de 1 mes de tratamiento con ERL se estima en 1.925 € pero, a diferencia de los anteriores, se administra por vía oral y parece ser menos tóxico, lo que podría tener efectos económicos y clínicos de interés. La importancia de estas cifras y las repercusiones socioeconómicas del CPNMA, justifican la realización de análisis farmacoeconómicos, mediante modelos, que ayuden a determinar la eficiencia de los diferentes tratamientos disponibles^[13].

El objetivo del presente trabajo fue evaluar y comparar los costes, la relación coste-utilidad y el impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud (SNS) del tratamiento del CPNMA (estadios III y IV, previamente tratados con quimioterapia) con ERL, DOC, PEM o con el tratamiento de soporte habitual (BSC).

Métodos

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos y que es elaborado, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles (publicados o no) de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas^[13]. Para ello, se utilizó un modelo de Markov^[14], con una estructura que se representa en la Figura 1 y que se describe con detalle más adelante. El modelo se elaboró mediante un programa en *Excel*.

Población diana

Representa el conjunto hipotético de pacientes en los que se realiza el análisis teórico y, por tanto, la población a la que pueden aplicarse los resultados del estudio. La población diana fueron pacientes españoles, de ambos sexos, con diagnóstico de CPN-

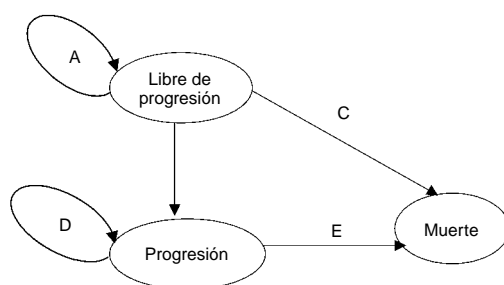


Fig. 1. Modelo de Markov del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico, previamente tratado.

MA (estadios IIIA, IIIB o IV) en los que hubieran fracasado uno o dos esquemas de quimioterapia previamente administrados, conforme a las características de los pacientes de los tres ensayos clínicos de eficacia cuyos resultados se utilizaron en el modelo farmacoeconómico (Tabla I)^[8-10]. Se analizaron las siguientes subpoblaciones de pacientes con CPN-MA: (i) pacientes en los que hubiera fracasado 1

esquema de quimioterapia previamente administrado (segunda línea); (ii) pacientes en los que hubieran fracasado 1 o más esquemas (segunda y tercera línea) con diferentes valores de rendimiento según la clasificación ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): de 0-3 o sólo de 0-1; y (iii) pacientes en los que hubieran fracasado dos o más esquemas de quimioterapia (tercera línea de tratamiento).

Tabla I. Resultados de los ensayos clínicos utilizados en el análisis farmacoeconómico del tratamiento con erlotinib (ERL), docetaxel (DOC), pemetrexed (PEM) o tratamiento de soporte (BSC) de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico, previamente tratados con un esquema de quimioterapia

Características de los pacientes y resultados de eficacia	DOC en comparación con BSC (Shepherd y cols., 2000) ^[8]		DOC en comparación con PEM (Hanna y cols., 2004) ^[9]		ERL en comparación con BSC (Shepherd y cols., 2005) ^[10]	
	Docetaxel 75 mg/m ²	BSC	Docetaxel 75 mg/m ²	Pemetrexed 500 mg/m ²	Erlotinib 150 mg/día	BSC
Características de los pacientes						
Número de pacientes	55	100	288	283	488	243
Hombres	63,6%	65,0%	75,3%	68,6%	64,5%	65,8%
Mujeres	36,4%	35,0%	24,7%	31,4%	35,5%	34,2%
Edad media (intervalo)	61 (37-73)	61 (28-77)	57 (28-87)	59 (22-81)	62 (34-86)	59 (32-88)
Estadio de la enfermedad						
IIIA/B	27,3%	19,0%	25,3%	25,1%	No descrito	No descrito
IV	72,7%	81,0%	74,7%	74,9%	No descrito	No descrito
Grado de rendimiento (ECOG)						
0	23,6%	22,0%	87,6%	88,6%	13,1%	14,0%
1	50,9%	53,0%			52,5%	54,3%
2	25,5%	25,0%	12,4%	11,4%	25,8%	23,0%
3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,6%	8,6%
Número de esquemas previos						
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
1	80,0%	76,0%	100,0%	100,0%	50,6%	50,2%
2	12,7%	15,0%	0,0%	0,0%	49,4%	49,8%
3 o más	7,3%	9,0%	0,0%	0,0%		
Respuesta mayor obtenida con platinos u otra quimioterapia previa						
RP/RC	25,5%	37,0%	37,5%	34,7%	38,1%	37,9%
SC	56,4%	43,0%	No descrito	No descrito	34,0%	34,2%
PE	18,2%	20,0%	No descrito	No descrito	27,9%	28,0%
Resultados de eficacia						
Resultados de supervivencia						
Supervivencia total (mediana)	7,5 meses	4,6 meses	7,9 meses	8,3 meses	6,7 meses	4,7 meses
Supervivencia total (media)	9,4 meses	5,4 meses	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
Supervivencia sin progresión	10,6 semanas	6,7 semanas	2,9 meses	2,9 meses	9,7 semanas	8,0 semanas

Abreviaturas: **BSC**: tratamiento de soporte; **DOC**: docetaxel; **ERL**: erlotinib; **ECOG**: *Eastern Cooperative Oncology Group*; **PE**: progresión de la enfermedad; **PEM**: pemetrexed; **RC**: respuesta completa; **RP**: respuesta parcial; **SC**: sin cambios.

Estados de salud

En el modelo se consideraron, en consonancia con la historia natural del CPNMA, los siguientes estados de salud (Figura 1): 2 estados “transitorios” (estado inicial [EI] y progresión de la enfermedad [PE]) en los que los pacientes podrían permanecer varios ciclos de 1 mes de duración, y el denominado estado “absorbente” (la muerte [M] de los pacientes) (Figura 1). Todos los pacientes de la cohorte estarían inicialmente libres de nueva progresión. A lo largo de los ciclos mensuales, los pacientes pueden seguir en ese estado inicial (EI) o bien transitar a los otros dos estados (PE y M); una vez se produce la progresión, el paciente puede permanecer en ese estado (PE) o morir (M).

El objetivo del modelo fue estimar las diferencias entre los tratamientos comparados en tres aspectos: el tiempo en el que los pacientes siguen sin progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia posterior a la progresión, así como los costes asociados a los estados EI y PE. No se consideraron los costes debidos a la muerte (M).

Debe destacarse que el modelo no sigue el procedimiento habitual de Markov, ya que no utiliza las probabilidades de transición entre los estados^[15], sino que emplea directamente los tiempos en el EI y de supervivencia, estimados mediante el método de Kaplan-Meier. Por tanto, el modelo calcula el área bajo la curva del tiempo en el que los pacientes permanecen vivos en los estados EI y EP.

Datos de eficacia y tipos de análisis

El tipo de análisis farmacoeconómico que debe realizarse depende de que existan o no diferencias demostradas de eficacia o de toxicidad entre los tratamientos. No se dispone de ningún ensayo clínico que compare directamente la eficacia de ERL con la de DOC o PEM. Por este motivo, se optó por efectuar comparaciones indirectas de la eficacia de los tres esquemas, a partir de tres ensayos clínicos (cuyas características basales y resultados se resumen en la Tabla I) que compararon DOC/BSC^[8], DOC/PEM^[9] y ERL/BSC^[10]. Como puede observarse, varios factores pronósticos de los pacientes incluidos en los tres estudios (edad, estadio de la

enfermedad y respuesta obtenida con el esquema de cisplatino) fueron similares (Tabla I). No obstante, hubo algunas diferencias que podrían indicar un peor pronóstico para los pacientes tratados con ERL: (i) una mayor proporción de pacientes con ECOG 3 en los tratados con ERL; (ii) los pacientes tratados con ERL recibieron más tratamientos previos. Respecto a los resultados de eficacia (a pesar de las diferencias indicadas) se observó que ERL y DOC tuvieron resultados similares de supervivencia (algo mejores con DOC) en comparación con el BSC^[8,10], mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DOC y PEM^[9]. A este respecto, en un análisis del ensayo clínico que comparó ERL y BSC, se observó una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el grado de ECOG y el tiempo de supervivencia.

Debido a que no se han demostrado diferencias de supervivencia entre los tratamientos activos comparados, los resultados de coste-efectividad (coste por año de vida ganado, AVG) se limitaron a un análisis de minimización de costes, excepto en la comparación con BSC. Por el contrario, dado que se observaron diferencias en la toxicidad de los tratamientos activos (también entre ERL y BSC) lo que podría repercutir en la calidad de vida y, por tanto, en las utilidades expresadas como años de vida ajustados por su calidad (AVAC), la comparación indirecta de los resultados incrementales de coste-utilidad se efectuó aplicando la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Costes con ERL o DOC o PEM o BSC} - \text{Costes con ERL o DOC o PEM o BSC}}{\text{Utilidades con ERL o DOC o PEM o BSC} - \text{Utilidades con ERL o DOC o PEM o BSC}}$$

Los resultados se presentan como costes incrementales, coste por AVAC ganado (coste-utilidad) y como coste por año AVG (coste-efectividad) en comparación con BSC.

Acontecimientos adversos (AA)

Los AA fueron un importante factor determinante de los resultados del modelo. Como se observa en

Tabla II. Acontecimientos adversos utilizados en el modelo

Acontecimiento adverso	Erlotinib	Docetaxel	Pemetrexed	BSC
Erupciones cutáneas (grados 3-4)	9%	0%	0,8%	0%
Diarrea	6%	1,8%	0,4%	1%
Fatiga	18%	17%	5,3%	20%
Anorexia	9%	7%	5%	6%
Neutropenia (grado 3)	0%	27,3%	3%	0%
Neutropenia (grado 4)	0%	40%	2%	0%
Neutropenia febril	0%	1,8%	1,9%	0%
Náuseas	3%	3,6%	2,6%	2%
Infección	4%	5,5%	0%	2%
Estomatitis	0%	1,8%	1,1%	0%
Neuropatía	3%	3,6%	0%	2%

Fuentes: Shepherd y cols., 2005 (erlotinib)^[10]; Shepherd y cols., 2000 (docetaxel)^[8]; Hanna y cols., 2004 (pemetrexed)^[9].

la Tabla II, ERL es mejor tolerado que DOC y PEM, según las probabilidades obtenidas de los tres ensayos clínicos analizados^[8-10]. El AA más importante observado con ERL es la erupción cutánea y, a diferencia de DOC y PEM, los AA más graves (como la neutropenia, la fiebre neutropénica y la estomatitis) son muy raros o no se producen. Esta diferencia de toxicidad puede tener un considerable impacto sobre el coste de la enfermedad y sobre la calidad de vida asociada a los diferentes tratamientos.

Las tasas de aparición de los AA observadas con ERL, DOC y PEM no se ajustaron a las diferentes subpoblaciones de pacientes analizadas, debido a la insuficiencia de los datos disponibles.

Estimación de las utilidades

Las utilidades se midieron como años de vida ajustados por calidad (AVAC), siendo un AVAC un año de vida multiplicado por un factor de ponderación que indica la calidad de vida de la persona durante ese año. El "peso" o factor de ponderación de la calidad de un año de vida, puede ir desde el valor 0 (la muerte o un estado equivalente) hasta el valor 1 (que indica la salud perfecta). Las utilidades empleadas en el modelo (Tabla III) se tomaron de un estudio realizado en el Reino Unido, en 154 personas sanas, a las que se administró la escala analógica visual del instrumento EQ-5D^[16]. La utilidad asociada al estado EI fue de 0,451 (con un error estándar de 0,17) y la utilidad asociada al estado de PE fue de 0,217 (con un error estándar de 0,011). La lista completa de utilidades se adjunta en la Tabla III. El cál-

culo de los AVAC en cada ciclo, se hizo considerando la proporción de pacientes con o sin AA. Por ejemplo, en el estado EI un porcentaje de pacientes no tendrá AA. La contribución en AVAC de estos pacientes se calculó multiplicando ese porcentaje de pacientes sin AA por la utilidad asociada al estado EI sin AA, según lo indicado en la Tabla III. Del mismo modo se estimaría la contribución en AVAC de los pacientes que sí padecen AA: multiplicando el porcentaje de pacientes por la utilidad asociada al estado EI con AA. El valor final de los AVAC del estado EI en cada ciclo correspondería a la suma de ambos valores^[16].

Se supuso que los AA eran debidos al tratamiento, por lo que no se producirían después de la progresión de la enfermedad.

Tabla III. Utilidades empleadas en el modelo en cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico^a

Estado de salud	Utilidad	EE
Supervivencia libre de enfermedad	0,451	0,170
Progresión	0,217	0,011
Muerte	0,000	0
Acontecimientos adversos	Utilidad	EE
Neutropenia	0,324	0,156
Neutropenia febril	0,194	0,114
Diarrea	0,325	0,148
Náuseas	0,315	0,146
Estomatitis	0,321	0,136
Neuropatía	0,306	0,163
Erupción cutánea	0,403	0,166

a Fuente: estudio de utilidades con la escala analógica visual (EQ-5D) realizado en el Reino Unido en 154 personas^[16].
Abreviaturas: **EE**: error estándar de la media.

Dado que los datos de supervivencia utilizados, obtenidos mediante el método de Kaplan-Meier, no diferencian entre los individuos con o sin AA, se supuso que las tasas de progresión serían idénticas en ambos casos.

Duración de los ciclos, horizonte temporal y descuentos

Las transiciones entre estados se realizaron en unos periodos discretos de tiempo denominados "ciclos" que, como se dijo anteriormente, en el estudio tuvieron una duración de 1 mes. El horizonte temporal de la simulación fue de 24 meses (2 años) para todas las subpoblaciones. No obstante, el periodo cubierto por los cálculos de Kaplan-Meier fue mayor, por lo que permitió una extrapolación de las curvas de supervivencia hasta los 36 meses (3 años), lo que se hizo mediante la distribución de Weibull o la Loglogística^[16]. Se aplicó un descuento anual del 3,5% para los costes y para los beneficios (AVAC, AVG) según las recomendaciones del *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*^[17]. Ambos se contabilizaron en la mitad de cada ciclo.

Perspectiva del estudio y directrices seguidas

El estudio se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, por tanto considerando únicamente los costes directos sanitarios.

Se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España^[18], así como las directrices publicadas por la Oficina Canadiense de Coordinación de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias (CCOHTA)^[19] y los Principios de Buenas Prácticas de Modelización de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*^[20].

Premisas del modelo

En el modelo se asumieron una serie de premisas sobre la comparabilidad de los tres ensayos clínicos: (i) que no hay diferencias en el tiempo en el EI ni en la supervivencia entre ERL, DOC y PEM; (ii) que la

utilización mensual de recursos en los estados EI y PE es la obtenida de un panel de 4 oncólogos españoles (Tabla IV); y (iii) que las pautas posológicas de los tratamientos comparados son las indicadas en la Tabla IV, conforme a las recomendaciones de las fichas técnicas de los medicamentos^[21-23].

Estimación de los costes

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y cuantificación de los recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con CPNMA que recibiera un tratamiento con ERL, DOC, PEM, o sólo BSC. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) de marzo de 2006.

Sólo se consideraron los costes anuales a partir de la asignación aleatoria de los pacientes en los ensayos clínicos indicados anteriormente. Los recursos sanitarios (consultas, hospitalización, medicamentos concomitantes, pruebas y procedimientos) en los estados EI y PE se obtuvieron mediante la consulta a un panel de 4 oncólogos españoles y de un estudio previo^[16]. La utilización de recursos y sus costes unitarios se recogen en la Tabla IV.

El coste de los tratamientos oncológicos se estimó a partir de los precios de adquisición (precio de venta del laboratorio, PVL) calculados a partir de los precios de venta al público^[24] y de las pautas posológicas recomendadas en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas (Tabla IV)^[21-23].

Análisis de sensibilidad

Todas las estimaciones consideradas en los epígrafes anteriores constituyeron el caso básico del estudio. Para comprobar la estabilidad de los resultados y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se hicieron análisis de sensibilidad con las diferentes subpoblaciones de pacientes y los resultados de eficacia extrapolados a 3 años. También se hizo un análisis probabilístico, mediante una simulación de Monte Carlo de segundo orden, con 1.000 simulacio-

Tabla IV. Utilización mensual de recursos y costes unitarios (€ de marzo de 2006) asignados a los estados de salud en el modelo de Markov

Ítem	Utilización de recursos ¹	Coste unitario (€) ^{2,3}
Estado inicial		
<i>Consultas y hospitalización</i>		
Hospitalización	5% de los pacientes	3.730,00 por episodio
Otros (enfermera, radioterapia, psicólogo, etc.)	20% de los pacientes (1 consulta)	111,65 por consulta
Consultas de cuidados paliativos	7,5% de los pacientes (1 consulta)	98,52 por consulta
Consultas externas	0,40 consultas	12,44 por consulta
Consultas de atención primaria	2% de los pacientes (1 consulta)	12,00 por consulta
<i>Pruebas y procedimientos</i>		
Hemograma completo	65% de los pacientes, 1 al mes	13,00 por prueba
Radioterapia paliativa	12,5% de los pacientes, 1 al mes	25,88 por prueba
TC	40% de los pacientes, 0,5 al mes	150,51 por TC
Radiografías	63% de los pacientes, 1 al mes	20,12 por prueba
Bioquímica	48% de los pacientes, 0,75 al mes	3,47 por prueba
Estado con progresión		
<i>Consultas y hospitalización</i>		
Hospitalización	30% de los pacientes	3.730,00 por episodio
Administración en hospital de día	ERL: 0%; DOC: 90%; PEM: 90%	214,23 por episodio
Administración con ingreso del paciente	ERL: 0%; DOC: 10%; PEM: 10%	372,38 por día
Otros (enfermera, radioterapia, psicólogo, etc.)	20% de los pacientes (1 consulta)	111,65 por consulta
Consultas de cuidados paliativos	30% de los pacientes (1 consulta)	98,52 por consulta
Consultas externas	0,40 consultas	12,44 por consulta
Consultas de atención primaria	43% de los pacientes (1 consulta)	12,00 por consulta
<i>Medicamentos concomitantes³</i>		
Corticoides (dexametasona) ⁴	100% de los pacientes, 16 mg/día	0,0906 por 0,5 mg
Vitamina B ₁₂ ⁵	100% de los pacientes, 1.000 µg/día	0,1283 por 1.000 µg
Ácido fólico ⁵	100% de los pacientes, 400 µg/día	0,0759 por 400 µg
Antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno)	15% de los pacientes, 1.800 mg/día	0,071 por 600 mg
Morfina	15% de los pacientes, 60 mg/día	0,24 por 20 mg
Bifosfonato (ácido zoledrónico)	7,5% de los pacientes, 4 mg/mes	264,65 por 4 mg
Suplemento dietético (Ensure)	5% de los pacientes, 480 mL/mes	4,20 por 480 mL
<i>Pruebas y procedimientos</i>		
Hemograma completo	100% de los pacientes, 1 al mes	13,00 por prueba
Radioterapia paliativa	20% de los pacientes, 1 al mes	25,88 por prueba
TC	50% de los pacientes, 0,5 al mes	150,51 por TC
Radiografías	30% de los pacientes, 1 al mes	20,12 por prueba
Bioquímica	90% de los pacientes, 1 al mes	3,47 por prueba
Dosis de los medicamentos oncológicos		
Erlotinib	150 mg/día, hasta progresión (4 ciclos de 7 días al mes)	2.045,38 € por 30 comprimidos de 150 mg ⁶
Docetaxel	75 mg/m ² , por ciclo, repetido cada 21 días (1,4 ciclos al mes)	139,92 y 538,33 € por 1 vial de 0,5 y 2 mL ³
Pemetrexed	500 mg/m ² , por ciclo, repetido cada 21 días (1,4 ciclos al mes)	1.203,06 por 1 vial de 500 mg ³

1 Fuente: Panel de expertos oncólogos españoles y estimaciones basadas en la bibliografía.

2 Fuente: Base de datos de costes sanitarios^[11].

3 Precios de venta del laboratorio (PVL). Fuente: Portalfarma^[12].

4 Administrados con DOC y PEM, no con ERL.

5 Administrados con PEM, no con ERL ni DOC.

6 Fuente: Roche Farma, S. A.

Abreviaturas: **DOC**: docetaxel; **ERL**: erlotinib; **PEM**: pemetrexed.

nes^[24]. Las probabilidades medias de fracaso del tratamiento, de aparición de AA, de las utilidades, de la utilización de recursos y de los costes unitarios, se incorporaron en el análisis probabilístico con una distribución beta inversa^[25], conforme a la opinión de expertos clínicos consultados en un estudio previo^[16].

Resultados

En el caso básico, al cabo de 2 años, se obtendrán más AVAC por paciente con el esquema de ERL que con DOC y BSC (0,24; 0,23 y 0,18, respectivamente) debido a su menor toxicidad y, frente a BSC, debido a su mayor eficacia (Tabla V). Como puede observarse, la diferencia entre ERL y DOC fue de tan solo 0,01 AVAC. No hubo diferencias de AVAC frente a PEM en el caso básico.

El coste total por paciente fue menor con ERL (17.838 €) que con DOC (20.392 €; - 2.554 €) o

con PEM (27.317 €; - 9.479 €) y mayor que con BSC (8.198 €; + 9.640 €) (Tablas V y VI). El coste de adquisición del tratamiento oncológico fue mayor con ERL (8.428 €) que con DOC (5.527 €) y menor que con PEM (13.881 €). El coste de administración fue inexistente con ERL, siendo de 4.654 € con DOC y de 4.260 € con PEM. Estas diferencias fueron determinantes de los costes totales indicados arriba (Tabla VI).

Como se deduce de lo expuesto, el tratamiento con ERL “domina” (es más eficaz, con menores costes) a DOC y reduce costes en comparación con PEM.

El coste de ganar un AVAC y un AVG con ERL, en comparación con BSC, fue de 160.667 € y 56.706 €, respectivamente (Tabla V). Sin embargo, el coste por AVAC ganado y por AVG con DOC y PEM, en comparación con BSC, fue mayor que para ERL: 243.880 € y 318.650 €, respectivamente, para los AVAC; 71.729 € y 112.465 €, respectivamente, para los AVG.

Tabla V. Resultados del caso básico^a del análisis farmacoeconómico del tratamiento con erlotinib (ERL), docetaxel (DOC), pemetrexed (PEM) o tratamiento de soporte (BSC) de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico, previamente tratados con un esquema de quimioterapia (segunda línea) (€ de marzo de 2006)

Escenarios	ERL frente a DOC	ERL frente a PEM	ERL frente a BSC
Coste con ERL (€)	17.838	17.838	17.838
Coste con DOC, PEM o BSC (€)	20.392	27.317	8.198
Coste incremental (€)	- 2.554	- 9.479	9.640
AVAC con ERL	0,24	0,24	0,24
AVAC con DOC, PEM o BSC	0,23	0,24	0,18
AVAC ganados	0,01	0,00	0,06
Coste por AVAC ganado (€)	Domina ERL^b	ERL reduce costes^c	160.667^d
AV con ERL	0,77	0,77	0,77
AV con DOC, PEM o BSC	0,77	0,77	0,60
AVG	0	0	0,17
Coste por AVG (€)	ERL reduce costes^c	ERL reduce costes^c	56.706^e

a Caso básico: análisis de dos años, mediante un modelo determinístico, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico, en segunda línea de tratamiento.

b Un tratamiento domina a otro cuando es más eficaz, con menores costes que éste.

c Dado que no se han demostrado diferencias en la supervivencia de los pacientes tratados con ERL, DOC o PEM, procede realizar un análisis de minimización de costes.

d Debe tenerse en cuenta que el coste por AVAC ganado con DOC y PEM, en comparación con BSC, fue mayor que para ERL: 243.880 € y 318.650 €, respectivamente.

e Así mismo, que el coste por AVG con DOC y PEM, en comparación con BSC, fue también mayor que para ERL: 71.729 € y 112.465 €, respectivamente.

Abreviaturas: **AVAC**: año de vida ajustado por calidad; **AVG**: año de vida ganado; **BSC**: tratamiento de soporte; **DOC**: docetaxel; **ERL**: erlotinib; **PEM**: pemetrexed.

Tabla VI. Costes durante un periodo de 2 años, según el caso básico del análisis (€ de marzo de 2006)

	Erlotinib	Docetaxel	Pemetrexed	BSC
Paciente inicial	1.234	1.234	1.234	780
Paciente después de progresión	6.923	6.923	6.923	6.364
Adquisición tratamientos oncológicos	8.428	5.527	13.881	0
Administración de los mismos	0	4.654	4.260	0
Acontecimientos adversos	399	1.202	166	198
Cuidados paliativos	853	853	853	856
Total	17.838	20.392	27.317	8.198
Diferencia con erlotinib		- 2.554	- 9.479	9.640

Abreviaturas: **BSC**: tratamiento de soporte; **DOC**: docetaxel; **ERL**: erlotinib; **PEM**: pemetrexed.

Estos resultados fueron estables en los análisis de sensibilidad. ERL fue el tratamiento dominante frente a DOC (en un caso ERL dominó a PEM) y redujo costes frente a PEM en todos los supuestos del análisis de coste-utilidad y produjo ahorros en todos los escenarios considerados en el análisis de minimización de costes (Tabla VII).

Asimismo, el análisis de sensibilidad probabilístico confirmó la estabilidad del caso básico, como se obser-

va en la comparación de ERL y BSC en la Figura 2.

Finalmente, respecto al análisis del impacto presupuestario para el SNS, si a 1.000 pacientes con CPNMA se les tratase con ERL, se producirían unos ahorros anuales para el SNS (considerando tasas de sustitución entre el 5% y el 65%) de aproximadamente 123.000-1.600.000 €, en sustitución de DOC, y de 448.000-5.831.000 €, en sustitución de PEM (Tabla VIII).

Tabla VII. Análisis de sensibilidad del modelo farmacoeconómico del tratamiento en segunda línea del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico, con erlotinib (ERL), docetaxel (DOC), pemetrexed (PEM) o tratamiento de soporte (BSC) (€ de marzo de 2006)

Escenarios	ERL frente a DOC	ERL frente a PEM	ERL frente a BSC
Análisis de coste-utilidad (coste por AVAC ganado)			
Caso básico	Domina ERL	ERL reduce costes	160.667
Poblaciones de pacientes			
Segunda y tercera línea de tratamiento	Domina ERL	ERL reduce costes	151.231
Segunda y tercera línea y ECOG de 0 a 1	Domina ERL	ERL reduce costes	134.245
Tercera línea de tratamiento	Domina ERL	ERL reduce costes	146.852
Extrapolación de los resultados a 36 meses			
Distribución de Weibull	Domina ERL	ERL reduce costes	158.424
Distribución Loglogística	Domina ERL	Domina ERL	223.838
Análisis de sensibilidad probabilístico	Domina ERL	ERL reduce costes	156.859
Análisis de minimización de costes (diferencia de costes)			
Caso básico	- 2.554	- 9.479	9.640
Poblaciones de pacientes			
Segunda y tercera línea de tratamiento	- 2.667	- 10.153	9.699
Segunda y tercera línea y ECOG de 0 a 1	- 2.791	- 10.691	11.536
Tercera línea de tratamiento	- 2.794	- 10.903	9.878
Extrapolación de los resultados a 36 meses			
Distribución de Weibull	- 2.583	- 9.735	10.276
Distribución Loglogística	- 2.584	- 9.655	9.533
Análisis de sensibilidad probabilístico	- 2.618	- 12.785	9.940

Abreviaturas: **AVAC**: año de vida ajustado por calidad; **BSC**: tratamiento de soporte; **DOC**: docetaxel; **ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group; **ERL**: erlotinib; **PEM**: pemetrexed.

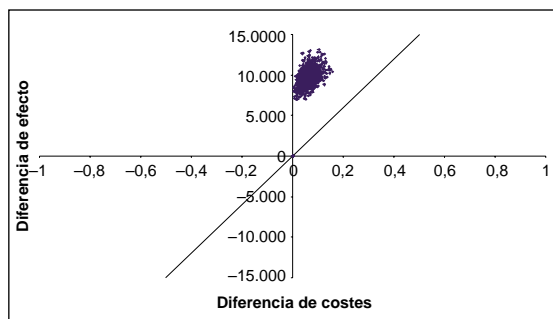


Fig. 2. Resultados del análisis coste-utilidad probabilístico de 2 años de erlotinib, en comparación con el tratamiento de soporte (efectos en AVAC, años de vida ajustados por su calidad; costes en € de 2006)

Discusión

Según los resultados del modelo, el esquema de ERL proporcionaría más AVAC que DOC (la diferencia entre ERL y DOC fue de tan solo 0,01 AVAC) o BSC, con un menor coste que los esquemas de DOC y PEM, siendo el tratamiento más coste-útil en la población modelizada de pacientes con CPNMA. Este resultado permite estimar que la sustitución de DOC o PEM por ERL podría generar considerables ahorros potenciales para el presupuesto de adquisi-

ción de fármacos antineoplásicos que el SNS dedica al tratamiento del CPNMA.

En la valoración de estos resultados debemos considerar, en primer lugar, que se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad) basado en los resultados de ensayos clínicos que no comparan directamente los tratamientos y de diseños no pragmáticos, por lo que sus resultados deben considerarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas^[13]. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que, gracias al proceso de Markov, fue posible estimar de una manera más “realista” que con un modelo determinístico la evolución de la enfermedad a lo largo de 2-3 años^[14]. Aunque puede ser preferible obtener la utilización de recursos a partir de pacientes reales, ésta se estimó consultando a un panel de oncólogos españoles sobre lo que se hace realmente en la práctica clínica habitual en el CPNMA. Los costes unitarios se obtuvieron a partir de bases de datos españolas^[11,12].

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que se hizo una comparación indirecta de ensayos clínicos que incluyeron pacientes con características que podrían indicar un peor pronóstico para los tratados con ERL: una mayor proporción de pacientes con ECOG

Tabla VIII. Análisis del impacto de la introducción de erlotinib (ERL) en el presupuesto que el SNS dedica a la adquisición de docetaxel (DOC) y pemetrexed (PEM) para el tratamiento en segunda línea del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico. Costes anuales estimados para 1.000 pacientes tratados habitualmente con DOC o con PEM (€ de marzo de 2006)

% de sustitución	Número de pacientes que serían tratados con ERL	Ahorro anual por sustituir DOC (€)	Ahorro anual por sustituir PEM (€)
5%	50	123.154	448.587
10%	100	246.307	897.173
15%	150	369.461	1.345.760
20%	200	492.614	1.794.346
25%	250	615.768	2.242.933
30%	300	738.921	2.691.519
35%	350	862.075	3.140.106
40%	400	985.228	3.588.692
45%	450	1.108.382	4.037.279
50%	500	1.231.535	4.485.865
55%	550	1.354.689	4.934.452
60%	600	1.477.842	5.383.038
65%	650	1.600.996	5.831.625

Abreviaturas: **BSC:** tratamiento de soporte; **DOC:** docetaxel; **ERL:** erlotinib; **SNS:** sistema nacional de salud.

3 y un mayor número de tratamientos previos. No obstante, a pesar de las diferencias indicadas, se observó que ERL y DOC tuvieron resultados similares de supervivencia (algo mejores con DOC) en comparación con el BSC^[8,10], mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DOC y PEM^[9].

Por otra parte, en el ensayo clínico de Shepherd publicado en 2000, se utilizaron dos dosis de docetaxel: 75 y 100 mg/m² en 55 y 49 pacientes, respectivamente^[8]. Dado que la toxicidad está relacionada con la dosis, en el análisis económico únicamente se consideraron los resultados de los 55 pacientes tratados con la dosis de 75 mg/m².

Un punto débil del modelo fue que las utilidades, aunque se obtuvieron mediante una metodología adecuada, proceden de individuos sanos, aunque hubiera sido preferible obtenerlas de pacientes con CPNMA. No obstante, debe tenerse en cuenta que las utilidades así obtenidas se emplearon por igual en todos los esquemas comparados.

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, en el caso básico se tomaron premisas conservadoras y se hicieron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos, que confirmaron la estabilidad de las premisas consideradas en el caso básico. El modelo fue validado interna y externamente^[16].

Un aspecto importante a tener en cuenta es el resultado obtenido en comparación con el tratamiento de soporte (BSC). El coste de ganar un año de vida con ERL frente a BSC (56.706 €) estuvo por encima de los 30.000 € (considerados como el máximo teórico aceptable para un tratamiento)^[26]. Este dato debe matizarse, no obstante, teniendo en cuenta que, según dos estudios españoles de los años 1995 y 1998, en nuestro país se utilizan por ejemplo fármacos hipolipemiantes financiados por el SNS, con un coste máximo por AVG que oscilaría entre los 66.000 y los 240.000 €^[27,28]. Por otra parte, es importante destacar el hecho de que el coste por AVG con DOC y PEM, en comparación con BSC, fue mayor que para ERL: 71.729 € y 112.465 €, respectivamente.

Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse en ensayos clínicos pragmáticos y aleatorizados, en los que se comparasen

directamente la eficacia, las utilidades, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios de las alternativas terapéuticas evaluadas. Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del modelo, puede concluirse que, en comparación con docetaxel y pemetrexed, erlotinib proporcionaría AVAC adicionales, a un menor coste que éstos, siendo el tratamiento de segunda línea más coste-útil en la población modelizada de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado previamente tratado.

Bibliografía

1. Servicio de Epidemiología del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2002. Disponible en URL: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2002.pdf> (septiembre 2005).
2. Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
3. Martínez de Aragón MV, Llácer A. Mortalidad en España 1995. Mortalidad general y principales causas de muerte por grupos de edad (II). Boletín Epidemiológico Semanal 1998; 6: 117-128.
4. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer (16 mayo 1997). Available from URL: http://www.asco.org/prof/pp/html/guide/lung/m_lung.htm.
5. Feliu J, Ordóñez A, Espinosa J. La quimioterapia en el carcinoma no microcítico de pulmón. ¿Algo más que simples promesas? Med Clin (Barc) 1994; 103: 72-75.
6. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
7. Pignon JP, Stewart LA, Souhami RL, et al. A meta-analysis using individual patient data from randomised clinical trials (RCTS) of chemotherapy (CT) in non-small cell lung cancer (NSCLC): (2) survival in the locally advanced (LA) setting (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 334.
8. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103.
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004, 22: 1589-97.
10. Shepherd FA, Rodrigues J, Ciuleanu T, et al for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-32.
11. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2.2. Barcelona: Soikos, 2005.
12. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: septiembre, 2005).

13. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004; 122: 578-83.
14. Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24: 241-7.
15. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. New York: Oxford University Press, 1994.
16. Lees M, Neary MP. Model to assess the cost-effectiveness of Tarceva (Erlotinib) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Oxford Outcomes, 3 June 2005 (archivo de Roche Farma, S.A.).
17. NICE. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, April 2004.
18. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 245-52.
19. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guideline for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1997.
20. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on good research practices – modeling studies. *Value in Health* 2003; 6: 9-17.
21. Ficha técnica: Taxotere (Docetaxel). Aventis Pharma, S.A. 27 de noviembre de 1995.
22. Ficha técnica: Alimta (Pemetrexed). Eli Lilly Nederland B.V. 20 de septiembre de 2004.
23. Package insert: Tarceva (Erlotinib). Genentech Inc. 2004.
24. 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: 668-674.
25. Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C. Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-92.
26. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16: 334-43.
27. Plans Rubió P. Cost-effectiveness of pharmacologic treatments for the reduction of blood lipids. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 327-33.
28. Plans-Rubió P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14: 320-30.

Correspondencia: *Carlos Rubio Terrés*, HERO Consulting, Virgen de Aránzazu, 21. 28034 Madrid.
E-mail: crubioterres@telefonica.net

