

# EVALUACIÓN COSTO-UTILIDAD DEL USO DE CETUXIMAB COMO ÚLTIMA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO



**DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA**  
**(gETS)** Grupo de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias

**IP-04-014-0120**



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **cetuximab** para el **tratamiento del cáncer colorrectal metastásico** al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Abril 2014

Expediente de solicitud de incorporación: 1997/2011

**Declaración de conflictos de interés.** Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy)

<b>Autor:</b>	Alejandra Croci Rafael Alonso	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Revisión económica:</b>	Steffan F. Stella, Rodrigo Ribeiro, André Ferreira, Eduardo G. Bertoldi, Luciane N. Cruz, Carisi Anne Polanczyk.	Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.
<b>Coordinación General:</b>	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Edición del documento:</b>	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.

**Derechos de autor ©.** Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

### ¿Cómo citar este informe?

**A.Croci, R. Alonso, A. Aleman, N. González Vacarezza, A. Deminco, Pérez Galán A.** *Evaluación costo-utilidad del uso de Cetuximab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en última línea* Abril 2014, División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

## CONTENIDO

<b>CONTENIDO</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Descripción de la tecnología evaluada .....	5
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
Objetivo general.....	5
Objetivo específico.....	5
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
Estrategia.....	5
Descripción del modelo .....	6
Población objetivo .....	7
Perspectiva del estudio.....	8
Intervenciones comparadas.....	8
Horizonte temporal .....	8
Tasa de descuento.....	8
Variables de eficacia y outcomes .....	8
Determinación de los costos.....	8
Análisis de sensibilidad .....	9
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>10</b>
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>12</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>13</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>14</b>
Tablas .....	14
<b>CONTENIDO</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
Descripción de la tecnología evaluada .....	6
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
Objetivo general.....	6
Objetivo específico.....	6
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>6</b>
Estrategia.....	6
Descripción del modelo .....	7

Población objetivo .....	8
Perspectiva del estudio.....	9
Intervenciones comparadas.....	9
Horizonte temporal.....	9
Tasa de descuento.....	9
Variables de eficacia y outcomes .....	9
Determinación de los costos.....	9
Análisis de sensibilidad .....	10
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>14</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>15</b>
Tablas .....	15

## EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL USO DE CETUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

### RESUMEN

**Introducción.** El cáncer de colorrecto es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo occidental. Los factores de riesgo más comunes son: edad avanzada, sexo masculino, pólipos colónicos, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica, antecedente de cáncer de colon y factores ambientales tales como la ingesta de carnes rojas, alimentos de alto contenido graso, inadecuado aporte de fibras, obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus, tabaquismo y alcoholismo. El tipo histológico más frecuente son los adenocarcinomas. Una gran proporción de los pacientes con cáncer de colon pueden curarse mediante resección quirúrgica. El tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es fundamentalmente paliativo e incluye los tratamientos sistémicos (quimioterapia, tratamientos dirigidos contra blancos moleculares), la radioterapia y la cirugía paliativa. El objetivo del tratamiento sistémico es mejorar la calidad y la duración de la sobrevida, la cual se ha incrementado en los últimos años, alcanzando actualmente aproximadamente el 30% a 5 años.

**Objetivos.** Asesorar sobre la inclusión de Cetuximab al Formulario Terapéutico de Medicamentos, para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico como tratamiento de última línea.

#### **Métodos.**

Fue realizada una evaluación costo-utilidad mediante un modelo de Markov, considerando que los pacientes cursan la enfermedad por estados de salud bien definidos y mutuamente excluyentes. El modelo asume una cohorte homogénea de pacientes, los cuales inician tratamiento con Cetuximab o mejor tratamiento de soporte (por sus siglas en inglés, BSC). La perspectiva de la evaluación fue desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, por lo que fueron incluidos los costos directos para el sistema y años de vida ajustados por calidad como resultados en salud.

**Resultados.** En el caso base la estrategia de tratamiento con Cetuximab produce un mayor beneficio comparado con el BSC (aumento de QALYs de 0,25). Pero la relación costo-utilidad incremental es de \$U 4162051 (USD 190483) por QALY respecto al BSC. Fueron evaluados varios escenarios posibles y su impacto en la relación costo-utilidad incremental (ICER), incluyendo variaciones de las utilidades y costo pero en ninguno de los escenarios planteados la estrategia Cetuximab resulto ser costo-efectiva.

**Discusión y conclusiones.** Los resultados muestran que para el caso base o cualquiera de los escenarios ensayados en esta evaluación, la inclusión de Cetuximab al Formulario Terapéutico de Medicamentos no es una estrategia de tratamiento costo-efectiva para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en última línea.

## INTRODUCCIÓN

Uruguay es un país de 1.344.938 habitantes de los cuales el 13% son mayores de 65 años. Las causas de muerte más frecuentes son las enfermedades cardio-vasculares, los tumores y los accidentes (Instituto Nacional de Estadística 2010).

Los tumores representan el 22% de las muertes ocurridas en el país.

Según cifras del quinquenio 2002-2006, el cáncer de colorrecto es el tercero en incidencia en hombres, teniendo una tasa ajustada por edad en la población mundial estándar expresada en casos x 100.000 de 34,13 y una mortalidad de 18,56, superado únicamente por el cáncer de próstata y de pulmón. En la población femenina, la incidencia es de 24,19 y la mortalidad de 12,81, superado únicamente por el cáncer de mama (1)

El cáncer de colorrecto es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo occidental. Los factores de riesgo más comunes son: edad avanzada, sexo masculino, pólipos colónicos, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica, antecedente de cáncer de colon y factores ambientales tales como la ingesta de carnes rojas, alimentos de alto contenido graso, inadecuado aporte de fibras, obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus, tabaquismo y alcoholismo. El tipo histológico más frecuente son los adenocarcinomas. Una gran proporción de los pacientes con cáncer de colon pueden curarse mediante resección quirúrgica.

Para los pacientes con compromiso de ganglios linfáticos (estadio III), la tasa de recidiva puede exceder el 50%. Sin embargo se ha demostrado que la misma se reduce significativamente con quimioterapia adyuvante.

En los pacientes con cáncer metastásico la curación es baja pero la sobrevida media es de aproximadamente 20 meses con el uso de quimioterapia.

El tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es fundamentalmente paliativo e incluye los tratamientos sistémicos (quimioterapia, tratamientos dirigidos contra blancos moleculares), la radioterapia y la cirugía paliativa (2). El objetivo del tratamiento sistémico es mejorar la calidad y la duración de la sobrevida, la cual se ha incrementado en los últimos años, alcanzando actualmente aproximadamente el 30% a 5 años.

Este aumento se asocia con la práctica estándar de metastasectomía hepática y los avances en el tratamiento sistémico (3).

Dentro de las terapias dirigidas contra blancos moleculares se encuentra el Cetuximab. Este fármaco es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Ejerce su actividad antitumoral a través de la citotoxicidad dependiente de anticuerpo y de la inhibición de la vía de transducción de señales dependiente de la activación del EGFR. Estudios clínicos y un meta-análisis reciente muestran que la presencia de mutaciones del gen KRAS predice una menor eficacia del tratamiento con Cetuximab (4) (5).

Dado que la normativa establece que deben realizarse evaluaciones económicas para evaluar el ingreso de nuevos fármacos al FTM, principalmente cuando los medicamentos son de alto costo, se realizó una evaluación costo-utilidad del uso de Cetuximab, desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud.

### ***Descripción de la tecnología evaluada***

El Cetuximab (Erbix®) es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se une al EGFR aproximadamente con una afinidad mayor de 5 a 10 veces que los ligados endógenos y bloquea la función del receptor. Induce la internalización del EGFR y puede por lo tanto, conducir a una regulación negativa del EGFR.

Cetuximab (Erbix®) además estimula a las células citotóxicas efectoras inmunes hacia las células tumorales con expresión EGFR (citotoxicidad anticuerpo dependiente de mediación celular, ADCC). Efectos farmacodinámicos: el Cetuximab inhibe la proliferación de las células tumorales humanas que expresan EGFR (receptor del factor de crecimiento epidermal) e induce la apoptosis. Además, inhibe la producción de factores angiogénicos, bloquea la migración de células endoteliales y provoca una reducción en la neovascularización del tumor y metástasis.

El Cetuximab se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado. La determinación del estado mutacional debe realizarse en un laboratorio con experiencia utilizando los métodos validados para determinar mutaciones del gen KRAS. Se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, las siguientes dosis son de 250 mg/m<sup>2</sup> cada una.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo general***

Asesorar sobre la inclusión de Cetuximab al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico como última línea de tratamiento.

### ***Objetivo específico***

Determinar costo-utilidad del uso de Cetuximab para el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico.

## **METODOLOGÍA**

### ***Estrategia***

Se realiza una revisión de evaluaciones económicas que evaluaron el uso de Cetuximab. En caso de identificar evaluaciones económicas de buena calidad, y de ser posible, las mismas son adaptadas o modificadas considerando el contexto nacional. En caso contrario, se procede a desarrollo completo de

la evaluación. Para la búsqueda de evaluaciones económicas se utiliza las bases Centre for Reviews and Dissemination de The University of York<sup>1</sup>, La Biblioteca Cochrane<sup>2</sup> y PubMed<sup>3</sup>.

Los modelos son revisados por expertos clínicos en el área, de forma que guarden concordancia con la práctica clínica en nuestro país. Sin embargo, debe considerarse que los modelos de evaluación económica indefectiblemente son una simplificación y por tanto no tienen como objetivo representar todas las posibles variantes que suceden en la práctica clínica.

La búsqueda de evaluaciones económicas identificó una evaluación costo-utilidad realizada por Nicole Mittman “Prospective cost-effectiveness analysis of Cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada clinical Trial Group CO.17 trial” (6) la cual fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del gobierno de Canadá. Este estudio se realizó usando información recolectada de manera prospectiva en cuanto a la utilización de recursos y los datos de utilidades de pacientes del estudio CO.17 quienes recibieron Cetuximab o el mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care, BSC). El estudio incluyó a pacientes con y sin mutaciones del gen KRAS.

Se encontró otra evaluación económica publicada en el año 2013: “Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer” (7) realizada desde la perspectiva del Sistema de Salud del Reino Unido.

Ambas evaluaciones económicas fueron tomadas en cuenta para nuestro trabajo, siendo adaptadas a nuestros objetivos.

### **Descripción del modelo**

El modelo para evaluar costo-utilidad de las intervenciones fue desarrollado en el software TreeAge Pro 2011. Dado que la enfermedad oncológica evoluciona por diferentes estados fue utilizado un modelo de Markov, considerando que los pacientes cursan la enfermedad por estados de salud bien definidos y mutuamente excluyentes, los cuales son evaluados cada tres meses. El modelo asume una cohorte homogénea de pacientes que inician tratamiento con Cetuximab o tratamiento de soporte.

El modelo considera tres estados de salud: estable, progresión y muerte. Las probabilidades de transición de un estado a otro fueron obtenidas a partir de los datos extraídos de la publicación de Karapetis et al. (8). Se utilizó la curva de supervivencia global (SG) para calcular las probabilidades de sobrevivir y de morir tanto para aquellos tratados con Cetuximab como para los que se trataron con BSC. La curva de supervivencia libre de progresión (SLP) fue utilizada para calcular la probabilidad de progresar en aquellos tratados con Cetuximab como aquellos tratados con BSC. Para el estado estable,

---

<sup>1</sup> <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

<sup>2</sup> <http://www.thecochranelibrary.com>

<sup>3</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>



se consideró la posibilidad de ocurrencia de eventos adversos Grado 3-4. Dicha información se obtuvo de la publicación de Jonker et al (9). Las probabilidades fueron calculadas trimestralmente y se elaboraron tablas con las probabilidades condicionadas para cada variable.

**Tabla 1.** Variables incluidas en el modelo para el caso base.

Nombre	Media	Fuente
Probabilidad de sobrevivir en tratamiento con Cetuximab	Tabla <sup>1</sup>	Karapetis 2008
Probabilidad de evento adverso grado 3-4 en tratamiento con Cetuximab	Tabla <sup>1</sup>	Jonker 2007
Probabilidad de responder en tratamiento con Cetuximab	Tabla <sup>1</sup>	Karapetis 2008
Probabilidad de sobrevivir en BSC	Tabla <sup>1</sup>	Karapetis 2008
Probabilidad de evento adverso grado 3-4 en BSC	Tabla <sup>1</sup>	Jonker 2007
Probabilidad de progresión en BSC	Tabla <sup>1</sup>	Karapetis 2008
Costo inicial de tratamiento con Cetuximab <sup>2</sup>	742.236	MSP (ver ítem costos)
Costo trimestral con Cetuximab <sup>2</sup>	696.180	MSP (ver ítem costos)
Costo inicial con BSC <sup>2</sup>	9.683	MSP (ver ítem costos)
Costo trimestral con BSC <sup>2</sup>	6.527	MSP (ver ítem costos)
Costo de evento adverso grado 3-4 <sup>2</sup>	5.445	MSP (ver ítem costos)
Utilidad de responder en tratamiento con Cetuximab <sup>3</sup>	0,1950	Hoyle 2013
Utilidad de no progresar en tratamiento con BSC <sup>3</sup>	0,1875	Hoyle 2013
Utilidad de progresar luego de tratamiento con Cetuximab <sup>3</sup>	0,1725	Hoyle 2013
Utilidad de progresar en BSC <sup>3</sup>	0,1725	Hoyle 2013

<sup>1</sup> *Tablas elaboradas a partir de las curvas de SG y SLP ver Anexo*

<sup>2</sup> *Costo en pesos uruguayos*

<sup>3</sup> *Utilidad promedio trimestral*

### **Población objetivo**

Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado, en última línea de tratamiento luego de tratamientos con quimioterapia convencional.

Las características de la población incluida en el modelo fue la informada a partir de una revisión de ensayos clínicos donde se determinó que esta población sería una de las favorecidas por dicho tratamiento.

### ***Perspectiva del estudio***

La evaluación costo-utilidad y costo efectividad fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). No fue considerada la perspectiva social por diferentes motivos, lo cual tiene una fundamentación y discusión por fuera de los objetivos de este documento.

### ***Intervenciones comparadas***

En nuestro país se encuentra incluida en el FTM la primera línea de tratamiento sistémico para el cáncer colorrectal metastásico con Bevacizumab en combinación con poliquimioterapia. Las siguientes líneas de tratamiento combinan esquemas incluyendo Bevacizumab y fluoropirimidinas, pero en ninguna de las líneas se encuentra financiado el Cetuximab.

La evaluación costo-utilidad comparó el uso de Cetuximab como tratamiento de última línea para todos aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado con respecto al único tratamiento disponible en esa situación como es el mejor tratamiento de soporte (BSC). Se utilizó esta comparación ya que la efectividad del Cetuximab en relación al aumento de la sobrevida global fue demostrada en un sub-estudio de población de un ensayo clínico donde se comparaba el Cetuximab + BSC versus BSC (8).

### ***Horizonte temporal***

Considerando la información aportada por los ensayos clínicos se tomó como horizonte temporal 24 meses, sabiendo que el 77% de los pacientes tratados con Cetuximab y el 82% de los pacientes en BSC se encuentran fallecidos a los 18-19 meses (6)

### ***Tasa de descuento***

Debido a que la mediana de sobrevida informada en el estudio para los pacientes tratados con Cetuximab fue menor de 1 año, no se utilizó tasa de descuento.

### ***Variables de eficacia y outcomes***

Para el modelo se utilizó como variables de eficacia la Sobrevida Global (SG) y la Sobrevida Libre de Progresión (SLP). La SG se definió como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa. La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la primera observación objetiva de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los datos fueron obtenidos de la publicación de Karapetis 2008 (8)

Las medidas de utilidad fueron las utilizadas en una publicación de Hoyle 2013 (7).

### ***Determinación de los costos***

Los costos fueron calculados para cada estado de salud, considerando únicamente los costos directos de atención. Para esto fue elaborada una lista que incluye todos los servicios que requiere un paciente en tratamiento con Cetuximab o BSC.

Los costos de servicios asistenciales y de medicamentos de síntesis fueron obtenidos de la Unidad Centralizada de Adquisiciones del Ministerio de Economía y Finanzas (UCA).

De todas formas, en los análisis de sensibilidad fue evaluada la influencia de variaciones en estos costos respecto a los resultados de la evaluación económica.

Los costos o precios de más de un año de antigüedad fueron actualizados por el índice de precios al consumo (IPC) para la división salud.

Los precios obtenidos de la UCA se actualizaron mediante ajuste paramétrico, el cual contempla la variación del IPC y la cotización del dólar.

### **Análisis de sensibilidad**

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico *one way* para los costos y las utilidades. Se tomaron intervalos según lo muestra la Tabla 2.

**Tabla 2.** Valores mínimos y máximos utilizados en el análisis de sensibilidad

<b>Variable</b>	<b>Caso Base (\$U)</b>	<b>Mínimo (\$U)</b>	<b>Máximo (\$U)</b>
Costo de Cetuximab	696.180	350.000	700.000
Utilidad de Cetuximab estable	0,1950	0,1558	0,2342
Utilidad de Cetuximab progresa	0,1725	0,1333	0,2177
Utilidad de BSC estable	0,1875	0,1532	0,2218
Utilidad de BSC progresa	0,1725	0,1333	0,2177

Cuando se realiza el análisis de sensibilidad con el costo del Cetuximab, vemos que el ICER varía de \$U2.179.878 (USD 99.765) a \$U4.183.924 (USD 191.483) no siendo en ningún caso costo-efectivo. Se evaluó cuál debería ser el costo del Cetuximab para que sea costo-efectivo considerando un willigness to pay de 3 PBI y fue estimado en \$U141.440 trimestral (costo base trimestral es de \$U696.180). De lo que surge que debería tener un costo 5 veces menor al actual.

Cuando se realiza el análisis de sensibilidad respecto a las utilidades del Cetuximab estable el ICER varía de \$U5.366.602 (USD 245.611) a \$U3.399.110 (USD 155.565) las cuales no resultan ser costo-efectivas en ningún escenario.

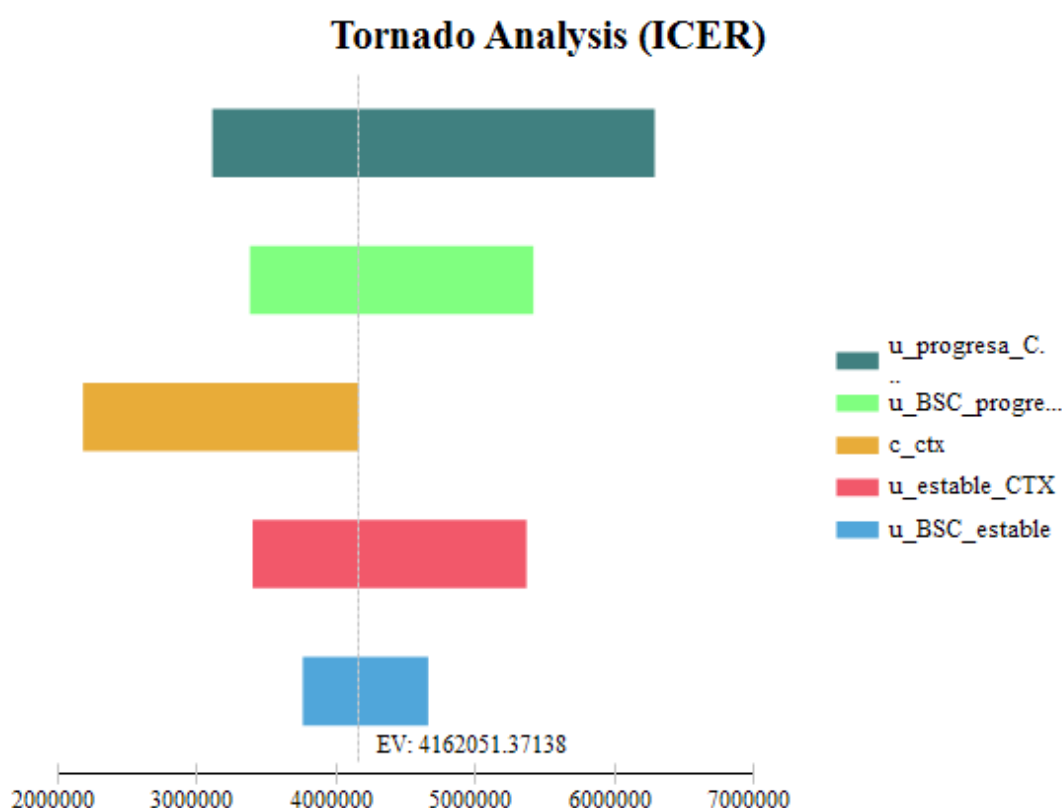
Cuando se realiza el análisis de sensibilidad respecto a las utilidades del Cetuximab en progresión el ICER varía de \$U6.287.726 (USD 287.767) a \$U3.110.494 (USD 142.356) las cuales no resultan ser costo-efectivas en ningún escenario

Cuando se realiza el análisis de sensibilidad para las utilidades de BSC estable el ICER varía de \$U3.759.557 (USD 172.062) a \$U4.661.058 (USD 213.320), mostrando que en ningún escenario el Cetuximab resulta ser costo-efectivo.

Cuando se realiza el análisis de sensibilidad respecto las utilidades de BSC en progresión, el ICER varía de \$U3.379.500 (USD 154.668) a \$U5.678.112 (USD 259.867), mostrando que en ningún escenario el Cetuximab es costo-efectivo.

Se realizó un diagrama de Tornado con el objetivo de evaluar el impacto de la variación de las diferentes variables del modelo en el ICER. Las variables incluidas fueron las utilidades de los diferentes estados y el costo del Cetuximab. En este caso las utilidades de progresión de Cetuximab y BSC fueron las dos variables con más impacto en el ICER seguido por el costo del Cetuximab.

**Figura 1.**



## RESULTADOS

En el caso base, la estrategia de tratamiento con Cetuximab produce un mayor beneficio comparado con el BSC (aumento de QALYs de 0,25) (Tabla 3). Pero la relación costo-utilidad incremental es de USD 190.483 respecto al BSC.

**Tabla 3.** Resultado de la evaluación costo-utilidad para el caso base.

Estrategia	Costo	QALYs	ICER(\$U)	ICER (USD)
BSC	17.884	0,40	0	0
Cetuximab	1.058.131	0,65	4.162.051	190.483

*\$U: pesos uruguayos; QALYs: años de vida ajustados por calidad; ICER: relación costo-utilidad incremental USD: dólares de Estados Unidos con cotización de venta de \$U 21,85 por dólar.*

Adicionalmente fueron evaluados diferentes escenarios respecto a posibles supuestos que pueden ser considerados en el modelo.

Se realizó un análisis de sensibilidad calculando el willingness to pay. Estos valores límites, denominado en inglés willingness to pay, es el valor que un país considera adecuado pagar por un QALY adicional. El grupo CHOICE de la Organización Mundial de la Salud ha sugerido que una estrategia con un ICER menor a un PBI per cápita es altamente costo efectiva, entre uno y tres PBI per cápita es costo efectiva, y mayor a tres PBI per cápita es no costo efectiva ([http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/)).

**Tabla 4.** Probabilidad de ser una estrategia costo efectiva respecto al tratamiento soporte, considerando tres niveles de *willingness to pay* (WTP) aproximados a 1, 2 y 3 veces el PBI per cápita.

Estrategia	WTP \$U330000	WTP \$U 660000	WTP \$U 990000
Cetuximab	0	0	0

*WTP: willingness to pay. PBI per cápita de USD 15.103*

Los resultados muestran que para la estrategia de tratamiento con Cetuximab tiene prácticamente un 100% de no ser costo-efectiva para los tres niveles de *willingness to pay*.

Otro parámetro que puede ser calculado es el beneficio monetario neto (en inglés *net monetary benefit*), el cual expresa en forma resumida, la diferencia entre el costo máximo que se está dispuesto a pagar por los QALYs adicionales que aporta una nueva estrategia y el costo neto de aplicar dicha estrategia.

La tabla 5 muestra los resultados del beneficio monetario neto considerando tres niveles de *willingness to pay* de 1, 2 y 3 PBI per cápita.

**Tabla 5.** Resultados de beneficio monetario neto para *willingness to pay* de 1, 2 y 3 PBI per cápita.

Estrategia	NMB1	NMB2	NMB3
Cetuximab	- 829.090	- 659.683	- 400.521

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados muestran que para el caso base o para los otros escenarios planteados en este trabajo el uso de Cetuximab no es una estrategia de tratamiento costo-efectiva en última línea de tratamiento desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud.

Si bien el criterio sugerido por la OMS respecto a los PBI per cápita como límite de costo efectividad puede considerarse arbitrario, el mismo establece una relación entre el costo incremental de obtener un año de vida ajustado por calidad adicional implementando una estrategia en salud, respecto a la renta per cápita de un determinado país. Por otro lado, estos valores límites han sido generalmente considerados como una referencia a nivel internacional. Sin embargo, a modo de ejemplo, el Reino Unido ha establecido como *willingness to pay* £ 20.000 a 30.000 por QALY (aproximadamente entre USD 30.000 y 45.000) (10), lo que se aproxima en promedio a un valor de un PBI per cápita (USD 38.514 en 2012)<sup>4</sup>. Si el caso anterior fuera definido según los criterios del grupo CHOICE-OMS, el Reino Unido debería considerar costo efectivas estrategias con ICER de hasta £ 77.028 (aproximadamente USD 115.542).

Otro aspecto importante a considerar sobre los resultados de esta evaluación económica, es la perspectiva la cual es desde el Sistema de Salud. Existe cierto consenso a nivel internacional sobre la necesidad de incluir la perspectiva social en las evaluaciones económicas (11), sin embargo existen algunas limitantes que hacen que no sea la perspectiva más frecuentemente utilizada (12). Entre otras razones, la inclusión de los costos de productividad en los modelos económicos sigue siendo un punto de debate para el cual no existe consenso (13). Por esto, diferentes guías de evaluaciones económicas recomiendan por el momento utilizar la perspectiva del financiador únicamente o como caso base (14) (15) (16).

---

<sup>4</sup> Disponible en <http://data.worldbank.org/>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Barrios, Enrique.** *III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay.* Montevideo : s.n., 2010. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. ISBN 978-9974-8157-3-5.
2. **Cátedra de Oncología Médica, Servicio de Oncología Médica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina UDELAR.** Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. 2009.
3. **Scott Kopetz, George J. Chang, Michael J. Overman, Cathy Eng, Daniel J. Sargent, David W. Larson, Axel Grothey, Jean-Nicolas Vauthey, David M. Nagorney and Robert R. McWilliams.** Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *American Society of Clinical Oncology* 2009.
4. **Van Cutsem, Eric.** Cetuximab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin as first-line treatment for metastatic. 20 de Mayo de 2011. Vol. 29, 15.
5. **Bokemeyer.** Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first line treatment form metastatic colorectal cancer: the OPUS study. 2011.
6. **Nicole Mittmann, Heather-Jane Au , Dongsheng Tu , Christopher J. O'Callaghan , Pierre K. Isogai et al.** Prospective cost-effectiveness analysis of Cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada clinical Trial Group CO.17 trial. *JNCI, Vol. 101, Issue 17* 2009.
7. **Hoyle M, Peters J, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, Hyde C.** Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value Health. 2013 Mar-Apr;16(2):288-96. doi: 10.1016/j.jval.2012.11.001. Epub 2013 Jan 23.*
8. **Christos S. Karapetis, Shirin Khambata-Ford, Derek J. Jonker, Chris J. O'Callaghan, Dongsheng Tu, et al.** K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
9. **Derek J. Jonker, Chris J. O'Callaghan, Christos S. Karapetis, John R. Zalcborg, Dongsheng Tu et al.** Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
10. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ. 2004 May;13(5):437-52.*
11. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ. 2009 Oct;10(4):357-9.*
12. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics. 2008;26(4):281-96. .*
13. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49.*
14. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ottawa, 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponibile en: <http://www.cadth.ca/>.*
15. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponibile en: <http://www.hiqa.ie/>.*
16. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. France, 2012.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponibile en: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).*

## ANEXO

### Tablas

EA34_ctx[_stage]		Surv_LP_ctx[_stage]		Surv_LP_bsc[_stage]	
Index	Prob	Index	Prob	Index	Prob
0	0.23	0	0.57	0	0.25
1	0.17	1	0.38	1	0.08
2	0.14	2	0.46	2	0.5
3	0.1	3	0.45	3	0.01
4	0.08	4	0	4	0
5	0.06	5	0	5	0
6	0.05	6	0	6	0
7	0.04	7	0	7	0

SurvG_bsc[_stage]		SurvG_ctx[_stage]	
Index	Prob	Index	Prob
0	0.7	0	0.89
1	0.5	1	0.81
2	0.71	2	0.72
3	0.84	3	0.58
4	0.48	4	0.67
5	0.99	5	0.9
6	0.5	6	1
7	0.01	7	1