



Precio umbral en España de regorafenib en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos tras fracaso a imatinib y sunitinib

SANZ-GRANDA ÁNGEL¹, BAEZ LUCIANA², TIRADO MERCIER EVA², GRANELL VILLALON MERITXELL²

¹Proyectos de Farmacoeconomía, Navacerrada (Madrid), ²Bayer Hispania S.L.

Resumen

Objetivos: Determinar, para diferentes valores de umbral de eficiencia manejados en España, el precio umbral de regorafenib (REG) 84 comprimidos en el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo, respecto al mejor tratamiento de soporte (MTS).

Métodos: Se diseñó un modelo de Markov probabilístico para estimar, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España y en el horizonte de toda la vida de los pacientes, el coste (euros, 2016) y resultado (años de vida ajustados a calidad, AVAC) del tratamiento de GIST con REG más el MTS vs. el MTS solo. Los datos de eficacia y utilidades se obtuvieron del ensayo clínico de fase III GRID; los de costes, de bases de datos y publicaciones españolas. A partir de los datos obtenidos, se estimó el valor del precio umbral de REG para valores de eficiencia de 30.000 euros/AVAC (utilizado actualmente de forma habitual), 27.772 euros/AVAC (determinado por la OMS para la Región EuroA) y 25.000 euros/AVAC (recientemente propuesto para España).

Resultados: Los precios umbrales obtenidos fueron: 2.285 euros (RCUI: 30.000 euros/AVAC); 2.096 euros (RCUI: 27.772 euros/AVAC) y 1.861 euros (RCUI: 25.000 euros/AVAC).

Conclusiones: El tratamiento con REG más el MTS en pacientes con GIST irresecables o metastásicos tras fracaso a imatinib y sunitinib o intolerantes al mismo es una alternativa terapéutica eficiente en España si su precio se sitúa en el rango de 1.861-2.285 euros por envase de 84 comprimidos.

Palabras clave: Regorafenib, precio umbral, tumores del estroma gastrointestinal, inhibidores de la tirosina quinasa.

Abstract

Objectives: To estimate the threshold prices of regorafenib (REG), in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib, and compared with the best supportive care (BSC), for different thresholds of efficiency used in Spain.

Methods: A probabilistic cost-utility Markov model was developed to estimate cost (euros, 2016) and outcomes (Quality-Adjusted Life-Year, QALY) of the treatment with REG and the BSC or the BSC only, in a lifetime horizon, from the perspective of Spanish National Health System (NHS). Efficacy and utility values were extracted from the phase III clinical trial GRID; cost values were extracted from public data base and Spanish papers. The threshold prices (funded price associate to different Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR)) for 30,000 euros/QALY (used currently), 27,772 euros/QALY (estimated by WHO, Region EuroA), and 25,000 euros/QALY (just proposed in Spain) were estimated.

Results: The threshold prices of REG was estimated in 2,285 euros (ICUR: 30,000 euros/QALY), 2,096 euros (ICUR: 27,772 euros/QALY), and 1.861 euros (ICUR: 25,000 euros/QALY).

Conclusions: The treatment with REG and BSC in patients with unresectable or metastatic GIST, who progresses on are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib, is a cost-effectiveness therapeutic option in Spain if the ex-factory price of the pack of 84 tablet is €1,861-€2,285."

Key words: Regorafenib, threshold price, gastrointestinal stromal tumors, tyrosine-kinase inhibitors.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumor*, GIST) se definen como tumores mesenquimales gastrointestinales que expresan la proteína de un protooncogén, llamada CD117¹. Se localizan en el tubo digestivo, pudiendo aparecer en cualquier parte del mismo, si bien lo hacen preferentemente en estómago e intestino delgado. El GIST está considerado como una enfermedad rara, presentando una incidencia anual en España de 1,11 casos por 100.000 habitantes. La mortalidad asociada es elevada, mostrando una tasa de supervivencia a 5 años (deducida del registro de Gerona) del 64 por ciento - 80 por ciento en pacientes de alto y bajo riesgo, respectivamente². Hasta hace sólo 2 décadas, la falta de una correcta definición de la etiopatología del GIST conducía a un mal pronóstico de la enfermedad, al observarse una elevada tasa de recidivas tras la cirugía y con una respuesta muy pobre frente a la radioterapia o la quimioterapia. En 1998 se describió la presencia de mutaciones KIT en estos tumores, asociado con la expresión del receptor tirosina quinasa CD117 o c-KIT³. A partir de este hallazgo se trató a un único caso con imatinib, inhibidor de la tirosin quinasa, obteniendo una reducción del 50 por ciento del volumen del tumor en tan sólo 2 meses⁴ y siendo confirmada posteriormente su eficacia en ensayos clínicos de fase III^{5,6}, mostrando un incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP) respecto a placebo, la cual fue mayor tras la administración durante 3 años respecto a 1 año (HR: 0,46; p<0,0001). Más tarde apareció sunitinib, que demostró su eficacia tras la progresión con imatinib⁷, al aumentar la SLP respecto a placebo (HR: 0,33; p<0,001).

Autor para correspondencia

Ángel Sanz-Granda
Proyectos de Farmacoeconomía
C/ Abel, 5. 28491 Navacerrada (Madrid).
Teléfono/Fax: 918 560 173



Finalmente, regorafenib (REG) –inhibidor oral multiquinasa que actúa en diversas proteín-quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEFFR1, 2, 3, TIE2), oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y microambiente tumoral (PDGFR, FGFR)- ha evidenciado su eficacia tras el fracaso con imatinib y sunitinib en el estudio pivotal GRID⁸, ensayo clínico de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de REG en el tratamiento de GIST irresecable o metastásico que progresó durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo. En dicho estudio, REG, administrado vía oral en ciclos de 4 semanas a dosis de 160 mg/día (3 semanas de tratamiento más 1 de descanso), ha mostrado un aumento de la SLP respecto a placebo (HR: 0,27; IC95 por ciento: 0,19-0,39, $p < 0,0001$; mediana: 4,8 vs. 0,9 meses, respectivamente). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global (SG) (HR: 0,77; IC95 por ciento: 0,42-1,41, $p = 0,199$)⁸. En base a los resultados obtenidos, la guía de práctica clínica ESMO⁹ indica que, tras fracaso a imatinib y sunitinib, se administre REG.

La sostenibilidad de los sistemas de salud se alcanza cuando la asignación de los recursos se efectúa de forma eficiente. Con este fin se han manejado diferentes umbrales en nuestro país que indican la máxima cantidad invertida de recursos (en euros) para obtener una unidad adicional de beneficio (en años de vida ajustados a calidad, AVAC). Los más habituales en España son, en forma cronológica: a) 27.772 euros/AVAC (1 dólar = 0,91238 euros¹⁰), descrito por la OMS y se corresponde con una vez la renta per cápita de la Región EuroA^{11,12}; b) 30.000 euros/AVAC, indicado en programa MADRE de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)¹³ en base al estudio de Sacristán et al¹⁴; c) 25.000 euros/AVAC, como ha sido recientemente estimado para España por Vallejo-Torres et al¹⁵. Por ello, el objetivo del presente estudio es determinar, para diferentes valores de umbral de eficiencia manejados en España, el precio umbral de REG 84 comprimidos en el tratamiento de GIST irresecables o metastásicos tras fracaso a imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo, respecto del MTS.

MÉTODOS

Modelo analítico

Se diseñó un modelo de Markov probabilístico para estimar, desde la perspectiva del SNS, el coste y los resultados durante toda la vida de una cohorte teórica de pacientes. La edad mediana de los pacientes tratados con REG fue de 60 años, como en el estudio GRID (rango: 51-67)⁸, que presentan GIST irresecables o metastásicos y que, tras fracaso a imatinib y sunitinib, son tratados con REG más el MTS o solamente con el MTS. A partir del segundo año, se aplicó una tasa de descuento del 3 por ciento a costes y beneficios, acorde con las recomendaciones para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias en nuestro país¹⁶. Se asume que los pacientes evolucionan de forma similar a la observada en el estudio GRID⁸.

El modelo presenta 3 estados de salud mutuamente excluyentes: estable o libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte por cualquier causa (Figura 1). Los pacientes del grupo de REG inician el estudio en el estado de salud Estable y en ciclos de 28 días pueden permanecer en el mismo, progresar en su enfermedad o morir por cualquier causa. En el estado Estable, se diferencia a los pacientes que permanecen en tratamiento de aquellos a los que, sin haber progresado aún, no reciben tratamiento, considerando así las diferencias en resultados económicos por la administración

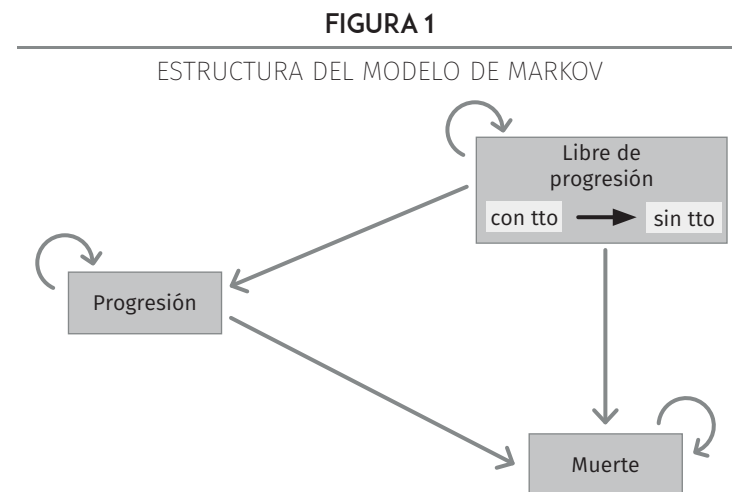
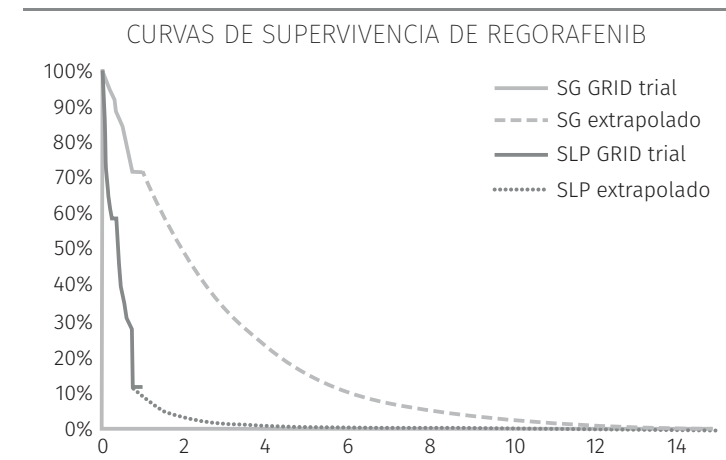


FIGURA 2



Nota: A partir de los datos de supervivencia en el estudio GRID (en línea continua: SG (supervivencia global) y SLP (supervivencia libre de progresión), se extrapolaron los valores a largo plazo (líneas discontinuas) mediante ajuste exponencial la primera y LogNormal, la segunda

del fármaco en dicho estado. Para ello se consideró el tiempo medio de duración del tratamiento (20,2 semanas). Posteriormente, los pacientes transitan al estado de Progresión, en donde se les administra el MTS, continuando con éste hasta que el paciente muere. A los pacientes del grupo del MTS sólo se les administra dicho tratamiento desde el inicio.

Opciones terapéuticas

Acorde con las recomendaciones de la ESMO⁹, tras el fracaso con imatinib y sunitinib, se indica la administración de REG. Existe alguna evidencia que podría soportar una nueva administración de imatinib en pacientes que previamente habían fracasado con imatinib y sunitinib¹⁷ para ralentizar la progresión; no obstante, la guía indica expresamente que imatinib sólo se administraría nuevamente en el caso de no existir ninguna otra opción⁹. Otra alternativa potencial podría ser nilotinib, inhibidor de la tirosina quinasa que ha sido evaluado en un reciente ensayo clínico de fase III¹⁸ mostrando inicialmente que no aumenta la SLP respecto al MTS (109 vs. 111 días, respectivamente; $p = 0,56$), si bien posteriormente, en un análisis por intención de tratar (ITT) se observó un incremento de dicha variable (119 vs. 79 días; $p = 0,0007$). No obstante, nilotinib, no presenta la

indicación de tratamiento de GIST¹⁹, por lo que no es una alternativa válida en este estudio. En definitiva, las opciones terapéuticas analizadas son REG más el MTS y el MTS solo. REG se administra a razón de 160 mg/día durante 3 semanas consecutivas, descansando la cuarta (tiempo medio de tratamiento 20,2 semanas)²⁰; tras la progresión, se administra el MTS. En la opción terapéutica alternativa se considera sólo el MTS.

Datos de eficacia

La variable principal del estudio GRID⁸, la SLP, fue de 4,8 y 0,9 meses para REG más el MTS y para el MTS, respectivamente (HR: 0,27; IC95 por ciento: 0,18-0,39) (Figura 2); ello se considera como un beneficio clínicamente relevante para el tratamiento en tercera línea. No hubo una diferencia significativa para la variable secundaria, SG, en el análisis primario de los resultados ($p = 0,199$ en una cola). Sin embargo, este resultado puede presentar un sesgo debido al elevado cruzamiento (85 por ciento de los pacientes) del grupo del MTS al de REG en el momento de la progresión²¹. Para corregir el sesgo mencionado se recurrió a ajustar la SG mediante diversas técnicas estadísticas complejas. La $HR_{(SG)}$ de REG versus placebo (1,295; IC95 por ciento: 0,710-2,364) se ajustó mediante el método *Rank-Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) (1,862; IC95 por ciento: 0,993-3,497) o el *Iterative Parameter Estimation* (IPE) (1,770; IC95 por ciento: 0,948-3,311)²¹, eligiendo este último, al ser más conservador²². Brevemente, el método IPE mantiene a los pacientes en el grupo al que fueron asignados, estimando el factor de aceleración o tiempo estimado que se incrementa al pasar al tratamiento activo, mediante un modelo Weibull y corrigiendo el valor estimado; ello se repite hasta que dicho factor no varía con iteraciones adicionales. La extrapolación de los resultados más allá del tiempo de seguimiento de dicho estudio se efectuó mediante métodos paramétricos (exponencial, Weibull, Gompertz, LogLogístico y LogNormal), estimando el que presentara una mejor bondad de ajuste en función del *Akaike's Information Criteria* (AIC). El análisis considera el impacto asociado a la incidencia de efectos adversos de grado 3/4,



cuyas tasas por ciclo son: 5,16 y 0,033 en hipertensión; 4,25 y 0 en reacción cutánea mano-pie, y 1,07 y 0 en diarrea, respectivamente para el fármaco y el placebo.

El valor de las utilidades para cada estado de salud se estimó durante el propio ensayo clínico⁸ mediante el instrumento EQ-5D, ofreciendo los valores para el estado estable (0,767; IC95 por ciento: 0,718-0,816) y progresión (0,647; IC95 por ciento: 0,571-0,723).

Utilización de recursos

En función de la perspectiva del análisis, se consideraron sólo los costes sanitarios directos: fármaco activo (asumiendo la posología indicada en la Ficha Técnica del fármaco y durante un tiempo medio de administración de 20,2 semanas, equivalente al tiempo medio de tratamiento en el estudio GRID⁹), seguimiento de los pacientes y manejo de los efectos adversos (reacción cutánea mano-pie,

diarrea e hipertensión), asumiendo un manejo habitual de los mismos, testando esta asunción posteriormente en el análisis de sensibilidad. Finalmente, se incluyó un coste terminal, asociado con el de los cuidados paliativos durante el último tiempo de vida del paciente previo a la muerte. Todos los costes se expresaron en euros y fueron actualizados a 2016, ajustando por el IPC⁴¹ (Tabla 1).

El MTS, administrado en los dos grupos del estudio, se definió como cualquier método para preservar el confort y la dignidad del paciente, no conllevando terapia alguna (farmacológica, radiológica o quirúrgica), por lo que su coste se derivó únicamente del manejo habitual del seguimiento del paciente.

Estimación de la eficiencia

Se realizó un análisis coste-utilidad probabilístico, asignando distribuciones diferentes probabilísticas para costes, utilidades y HR del efecto

(Tabla 2); posteriormente se realizó una descomposición de Cholesky para la generación de 3.000 muestras en una simulación de Montecarlo. De cada muestra se obtuvo un valor de coste y de beneficio. A partir de los valores promedio de dichas variables se calculó el Ratio Coste Utilidad Incremental (RCUI) mediante:

$$RCUI = (C_{REG+MTS} - C_{MTS}) / (R_{REG+MTS} - R_{MTS}) = \Delta C / \Delta R$$

siendo C_{REG} y C_{MTS} los costes medios (euros) estimados para las alternativas evaluadas y R_{REG} y R_{MTS} , sus resultados medios estimados (AVAC).

Estimación de los valores umbral

Una vez obtenido el RCUI, se estimaron los valores de precio umbral de REG, definidos como el precio financiado del fármaco asociado a cada uno de los RCUI previamente indicados: 30.000 euros/AVAC¹⁰, 27.772 euros/AVAC^{13,14} y 25.000 euros/AVAC¹⁵. En cada caso, se efectuó una simulación de Montecarlo, con 3.000 iteraciones, obteniendo los intervalos de confianza de los estima-

dores del coste y del beneficio, así como de la eficiencia. Finalmente, se estimó la probabilidad de que la utilización de REG más el MTS fuera más eficiente que el MTS para un rango de valores de disposición a pagar (DaP) de 0 a 100.000 euros/AVAC, mediante:

$$\text{prob}(RCUI_{REG+MTS/MTS} < \text{DaP})$$

A partir de dichos datos se dibujó la correspondiente curva de aceptabilidad de coste efectividad.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron varios análisis de sensibilidad univariantes con el objetivo de evaluar la robustez del resultado modificando un ± 20 por ciento el valor de las variables: coste de monitorización, coste del tratamiento al final de la vida y coste del manejo de los efectos adversos y variando el valor de las utilidades de los estados de salud estable y progresión en el rango de su intervalo de confianza al 95 por ciento.

TABLA 1

PRECIOS UNITARIOS DE LOS RECURSOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS

Recurso	Precio (€)	Frecuencia de uso	Referencia
REG 84 comprimidos 40 mg (PVL)	3.200*	Ciclos de 4 comprimidos/día x 3 semanas + 1 semana de descanso**	BOT Plus (23)
Fase estable / progresión***	<ul style="list-style-type: none"> 162,16/100,22 4,12 190,59 	<ul style="list-style-type: none"> 1 consulta médica mensual (inicial/de continuación) 1 hemograma mensual 1 Tomografía axial computarizada trimestral 	<ul style="list-style-type: none"> Estudio GRID (8) Promedio de precios públicos en CC.AA. (25-37)
Fase progresión: Cuidados paliativos	2.276,19	Única al final de la vida	Gomez-Batiste et al (40)
Efectos adversos, grados 3/4****:		Probabilidad por ciclo (rango):	
<ul style="list-style-type: none"> Reacción cutánea mano-pie Diarrea Hipertensión 	<ul style="list-style-type: none"> 214,51 619,94 471,97 	<ul style="list-style-type: none"> 0,197 (0,129-0,265) 0,053 (0,015-0,091) 0,235 (0,162-0,307) 	<ul style="list-style-type: none"> Ojeda et al (38) Ojeda et al (38) Paz-Ares et al (39)

* Al PVL notificado de REG (Regorafenib), de 3.200 euros (23), se le resta la deducción obligatoria indicada en el RDL 8/2010 (24) y se aplica el 4% de IVA correspondiente, resultando el coste financiado: 3.078,40 euros.

** Se ha considerado la posología indicada en la Ficha Técnica del fármaco (20).

*** El coste medio del seguimiento durante el primer mes en la fase estable, 211,56 euros, comprende una primera consulta médica (162,16 euros), un hemograma (4,12 euros) mensual y una tomografía axial computarizada (190,59 euros) trimestral; posteriormente se continúa con una consulta mensual de seguimiento (100,22 euros), un hemograma mensual y una tomografía axial computarizada trimestral (coste medio total mensual: 154,54 euros). En la fase de progresión, durante el último mes de vida se aplican cuidados paliativos (2.276,19 euros)

**** A partir de las tasas de incidencia de los efectos adversos con REG: reacción cutánea mano-pie, diarrea e hipertensión (19,69%, 5,30% y 23,48%, respectivamente) y del coste del manejo de cada uno de ellos, se establece un coste medio por paciente y ciclo de 40,06 euros.

TABLA 2

DISTRIBUCIONES Y VALORES DE LAS VARIABLES

Ítem	Distribución	Media	Alfa (*)	Beta (*)
Costes				
Mejor tratamiento de soporte (€/ciclo)	Gamma	181,47	96,04	1,96
Cuidados paliativos (€)	Gamma	2.283	58,66	38,92
Reacción cutánea mano-pie (€/evento)	Gamma	215,13	96,04	2,24
Diarrea (€/evento)	Gamma	618,73	96,04	6,44
Hipertensión (€/evento)	Gamma	473,34	96,04	4,93
Utilidades				
Estable	Beta	0,767	218,55	66,39
Progresión	Beta	0,647	96,50	52,65
Incidencia global de eventos adversos				
Reacción cutánea mano-pie	Beta	0,1967	25,80	105,20
Diarrea	Beta	0,0530	6,95	124,05
Hipertensión	Beta	0,2348	30,77	100,23
HR				
Placebo/Regorafenib	Gamma	1,770	8,61	0,20

(*) Parámetros (alfa y beta) de las distribuciones (gamma y beta).



RESULTADOS

La extrapolación del resultado más allá del tiempo de seguimiento del estudio, se realizó mediante parametrización, utilizando un modelo exponencial para la SG (placebo: $\lambda = -6,33199$; REG: $\lambda = -6,86113$) y uno LogNormal para la SLP (placebo: $\mu = 3,6617$; $\sigma = 0,39021$; REG: $\mu = 4,8178$; $\sigma = 0,2094$) al presentar estos la mejor bondad de ajuste, estimada mediante el AIC.

La incorporación en el modelo del PVL notificado dio como resultado un mayor coste medio asociado al tratamiento con REG más el MTS (32.164 euros; IC95 por ciento: 26.888- 37.666) que con el MTS exclusivamente (5.844 euros; IC95 por ciento: 5.322- 6.397); asimismo, el beneficio medio fue también superior con REG más el MTS (1,637 AVAC; IC95 por ciento: 1,539- 1,730) que con el MTS (1,073 AVAC; IC95 por ciento: 1,023- 1,125). El RCUI estimado a partir del PVL notificado fue de 40.794 euros/AVAC.

TABLA 3

RESULTADOS ESTIMADOS DEL COSTE Y BENEFICIO PARA CADA CASO DE UMBRAL DE EFICIENCIA			
Alternativa	Precio REG	Coste (€)	Beneficio (AVAC)
REG + MTS			
· RCUI (40.974 €/AVAC) (*)	3.200,00 €	32.164 € (IC95%: 36.413-59.093)	1,634 (IC95%: 1,539-1,730)
· RCUI (30.000 €/AVAC)	2.285,10 €	25.200 € (IC95%: 21.319-28.991)	
· RCUI (27.772 €/AVAC)	2.096,20 €	23.762 € (IC95%: 20.148-27.251)	
· RCUI (25.000 €/AVAC)	1.861,20 €	21.973 € (IC95%: 18.718-25.066)	
MTS		5.844 € (IC95%: 5.292-6.398)	1,073 (IC95%: 1,023-1,125)

*: Ratio coste-utilidad incremental estimado a partir del precio notificado. MTS: mejor tratamiento de soporte; AVAC: años de vida ajustados a calidad; RCUI: ratio coste-utilidad incremental.

TABLA 4

RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD UNIVARIANTES PARA LOS DIFERENTES PRECIOS UMBRAL ESTIMADOS				
	Precio financiado REG	1.861,3	2.285,1	2.096,2
	RCUI base	25.000	30.000	27.772
Variable	Rango de variación	RCUI	RCUI	RCUI
Coste monitorización	-20% 20%	24.480 25.520	29.480 30.521	27.252 28.292
Coste final de vida	-20% 20%	25.520 25.018	30.521 30.018	28.292 27.790
Coste efectos adversos	-20% 20%	24.850 25.150	29.850 30.151	27.622 27.922
Utilidad estado estable	IC-95% IC+95%	25.898 24.162	31.078 28.995	28.770 26.841
Utilidad estado progresión	IC-95% IC+95%	26.427 23.719	31.713 28.463	29.357 26.349

A partir de estos resultados, se estimó el precio umbral de REG para los diferentes escenarios mencionados anteriormente. En todos ellos, el beneficio obtenido (AVAC) en el horizonte temporal de toda la vida de la cohorte, fue significativamente superior en los pacientes tratados con REG que en aquellos tratados con placebo. Asimismo, el coste del tratamiento con REG más el MTS fue mayor que con el MTS sólo, reduciéndose a medida que lo hacía el estimador de la eficiencia (RCUI) elegido: 30.000 euros/AVAC (Sacristán et al¹⁴), 27.772 euros/AVAC (OMS, Región EuroA^{11,12} o 25.000 euros/AVAC (Vallejo et al¹⁵). Los precios umbral obtenidos son inferiores al PVL notificado del fármaco (3.200 euros) (Tabla 3).

Los análisis de sensibilidad univariantes mostraron la robustez de los resultados estimados en el caso base. La variación de la utilidad del estado de progresión modificó ligeramente el RCUI final, reduciéndole a medida que la utilidad del estado de salud aumentaba (Tabla 4).

Con los resultados de las simulaciones de Montecarlo' (3.000 iteraciones en cada una), realizadas para cada precio umbral estimado para REG (Figura 3), se realizaron las correspondientes curvas de aceptabilidad de coste-efectividad, las cuales mostraron un desplazamiento hacia la izquierda a medida que se reducía el RCUI, indicando que, para una misma disposición a pagar, la probabilidad de que la administración de REG sea eficiente aumenta al reducirse aquélla (Figura 4).

FIGURA 3

REPRESENTACIÓN EN EL PLANO COSTE UTILIDAD INCREMENTAL DE LAS SIMULACIONES DE MONTE CARLO REALIZADAS PARA CADA PRECIO UMBRAL ESTIMADO

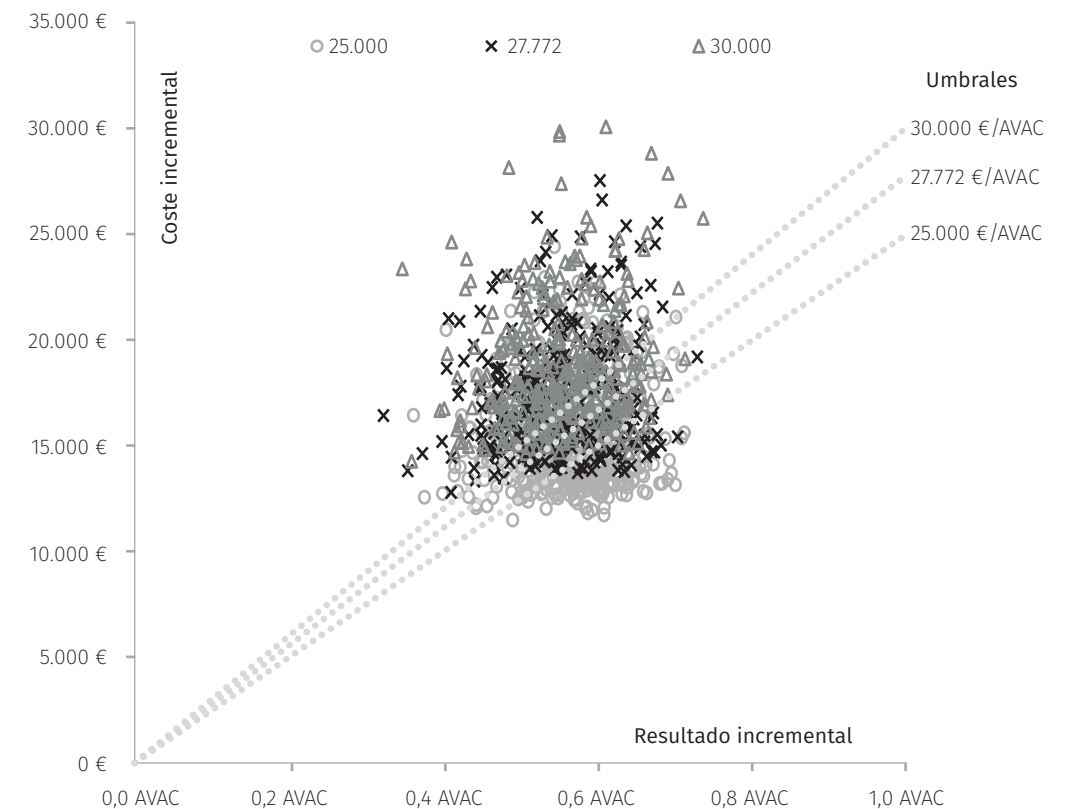
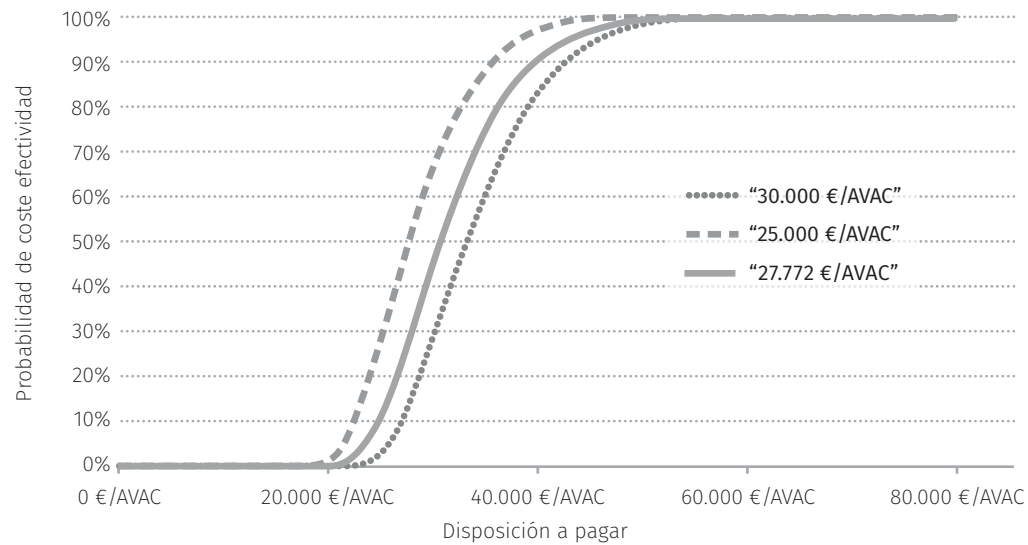




FIGURA 4

CURVAS DE ACEPTABILIDAD DE COSTE-EFECTIVIDAD PARA REGORAFENIB PARA DIFERENTES RCUI



DISCUSIÓN

En el tratamiento de GIST irresecables o metastásicos tras fracaso a imatinib y sunitinib, el presente estudio estimó un rango del precio umbral de REG (E/84 comprimidos, 40 mg) de 1.861 – 2.285 euros para los valores máximos del estimador de la eficiencia habitualmente utilizados en España: 30.000 euros/AVAC¹⁴, 27.772 euros/AVAC^{11,12} y 25.000 euros/AVAC¹⁵, lo que muestra un marco de optimización de los recursos farmacológicos en el tratamiento de patologías de alto coste, como son los procesos neoplásicos.

A pesar de no observarse un aumento significativo de la SG (HR: 0,772; IC95 por ciento: 0,423-1,408; p=0,199) (8), REG cumple con los otros 3 criterios *End of life*, establecidos en situaciones terminales por el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*⁴²: esperanza de vida inferior a 24 meses, inexistencia de tratamientos alternativos y reducido grupo de pacientes a tratar. El RCUI estimado a partir del precio notificado, de 40.794 euros/AVAC, es entonces superior al umbral habitual (30.000 euros/AVAC) pero inferior al aceptado, cuando se cumple con todos los criterios (hasta 50.200 – 62.800 euros/AVAC). Así,

una reciente revisión sistemática de evaluaciones económicas desarrolladas en neoplasias hematológicas concluye, en línea con nuestros resultados, que los tratamientos innovadores en esta área terapéutica proveen un valor razonable para los recursos invertidos⁴³.

Los resultados obtenidos en el tratamiento de primera y segunda línea de GIST muestran valores aproximados al resultante en este estudio. Se ha evaluado previamente la eficiencia de imatinib en primera línea de tratamiento de tumores avanzados irresecables en EE.UU. a partir de los datos de los ensayos clínicos⁴⁴ (estimándose un RCUI de 38.723 dólares/AVAC), en base a lo cual se justificó su reembolso. Asimismo, sunitinib en segunda línea ha mostrado en España que es una alternativa eficiente cuando el paciente ha fracasado a imatinib, habiéndose estimado un RCUI de 49.090 euros/AVAC³⁹. Por todo ello, los estudios económicos publicados han mostrado que la administración de fármacos inhibidores de la tirosina quinasa supone una asignación eficiente de los recursos disponibles, habiendo logrado un incremento muy importante de los resultados en salud, en pacientes que no disponían de tratamiento alguno muy pocos años atrás⁴⁵.

Una evaluación clínico-económica de REG⁴⁶ realizada en España, que utiliza el precio notificado del fármaco, estima un coste diario financiado de 109,94 euros. La aplicación en el modelo económico de los precios umbrales estimados en este estudio para el envase de 84 comprimidos (1.861,25 euros, 2.096,20 euros y 2.285,10 euros) reduce el coste por ciclo (4 comprimidos diarios durante tres semanas más una de descanso) desde 3.078,40 euros, estimado con el precio notificado (3.200 euros) hasta 1.790,52 euros, 2.016,54 euros y 2.198,27 euros, respectivamente, asociándose con un ahorro en el tratamiento global de cada paciente de 10.191 euros, 8.402 euros y 6.964 euros, respectivamente. Así, el coste del tratamiento de 186 pacientes –número de pacientes tratados anualmente en España, indicados en la evaluación mencionada⁴⁶– reduciría el coste total en el rango del 26,46 por ciento al 38,72 por ciento (1,295-1,895 millones de euros), pero manteniendo el beneficio clínico estimado en el informe, de 60,5 años de vida libres de progresión (0,33 por paciente).

El estudio presenta algunas limitaciones. Primera, asociada con la realización de modelos de decisión, al requerir la extrapolación de las curvas de supervivencia más allá de los datos obtenidos en los ensayos clínicos. Para minimizar la incertidumbre asociada, se utilizó un modelo probabilístico en donde las variables relevantes se manejan como variables aleatorias asignadas a distribuciones probabilísticas adecuadas⁴⁷. Acorde con las recomendaciones actuales, se han expresado los resultados del caso base mediante valores medios y sus medidas de dispersión, además de mostrar la curva de aceptabilidad de coste-efectividad, que indica la proporción de simulaciones en donde la alternativa evaluada es más eficiente que la de comparación⁴⁸ (el MTS). Segunda: dado que en el ensayo clínico GRID⁸ se permitió a los pacientes pasarse del MTS al tratamiento activo, el efecto del tratamiento podría estar modificado de forma significativa. Para solventar el sesgo asociado a dicho *crossover*, los datos de la SG se ajustaron mediante dos métodos, RPSFT e IPE, seleccionándose este último por ofrecer datos más

conservadores²¹. Tercera: el valor de las utilidades no fue tomado de pacientes españoles, al no disponerse de dichos datos, lo cual podría añadir incertidumbre en el resultado final; este hecho se puede reducir en el análisis probabilístico, asociando dichas variables a distribuciones probabilísticas. Cuarta: los resultados en salud utilizados en el modelo se corresponden con datos de eficacia y no de efectividad, al no disponerse de éstos.

La investigación farmacológica en oncología ha ido ofreciendo nuevos fármacos que si bien incrementan el coste de la terapéutica, han modificado muy notablemente la evolución de la enfermedad. El tratamiento de GIST avanzado es un ejemplo claro de ello: una enfermedad que hace pocos años no disponía de tratamiento, presenta en la actualidad alternativas que han permitido aumentar de forma muy importante la supervivencia del paciente y su calidad de vida. La evaluación económica en este campo es pues una herramienta muy importante para asegurar una asignación racional de los recursos disponibles⁴⁹.

Si en un futuro nilotinib obtiene la indicación de tratamiento en tercera línea de GIST o imatinib fuera recomendado para un retratamiento tras fracaso a imatinib y sunitinib, se abrirían nuevas vías de investigación, mediante el análisis conjunto de todas las opciones terapéuticas entonces disponibles. En la actualidad, tras el fracaso con imatinib y sunitinib, los resultados del presente estudio soportan que REG es una alternativa eficiente en España en el tratamiento de GIST, si su precio se sitúa en el rango de 1.861-2.285 euros por envase de 84 comprimidos.

Fuente de financiación:

Bayer Hispania S.L. ha financiado sin restricción alguna la realización del estudio.

Conflicto de intereses:

ASG es consultor en Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias y ha recibido honorarios por la realización del estudio. ETM y MGJ son empleadas de Bayer Hispania S.L.



REFERENCIAS

- Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Orphanet. [accedido el 12-05-2015] Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=44890
- Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona C, Ameijide A, Osca G, Vilardell L, et al. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(7):660-7
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377-89
- Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the Tyrosine Kinase inhibitor ST1571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1052-6
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-1104
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(12): 1265-1272
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blakstein ME, Shah MH, Verweij J et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;14;368(9544):1329-38
- Demetri G, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib: an international, multicentre, prospective, randomised, placebo-controlled phase 3 trial (GRID). *Lancet*. 2013;381(9863):295-302
- The ESMO/European Sarcoma Networking Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology*. 2014;25(Suppl. 3):iii21-iii26
- Oanda. Tipos de cambio históricos [accedido 20 octubre 2016]. Disponible en: <https://www.oanda.com/lang/es/currency/historical-rates>
- WHO Commission on Macroeconomics and Health: Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva, World Health Organization 2001
- Threshold values for intervention cost effectiveness by Region [accedido 16 oct 2016] Disponible en: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels
- Programa MADRE versión 4.0 [accedido 13 oct 2016]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/A_MADRE_4_0_Manual%20de%20procedimientos.pdf
- Sacristán J, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto J. ¿Qué es una tecnología eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16(4):334-43
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-70
- Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1175-1182
- Reichardt P, Blay J, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri G, Bui-Nguyen B et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2012;23:1680-7
- European Medicines Agency. Ficha Técnica de nilotinib [accedido 18/05/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
- European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Stivarga. London, 26 June 2014 [accedido el 12/05/2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002573/WC500173131.pdf
- Demetri G, Reichardt P, Kang Y, Blay J, Joensuu H, Schäfer K, et al. An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID). *J Clin Oncol*. 2015;33 (suppl 3):abstr 110
- Morden J, Lambert P, Latimer N, Abrams K, Wailoo A. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:4
- Organización Farmacéutica Colegial. Bot PLUS 2.0 [accedido 16/05/2015] Disponible en: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20>
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de Mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE n.º: 126 de 24 de Mayo de 2010
- RESOLUCIÓN de 30 de julio de 2012, de la Dirección Gerencia del Servicio Aragonés de Salud, sobre revisión de las tarifas a aplicar por la prestación de servicios sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria en la Comunidad Autónoma de Aragón. Boletín Oficial de Aragón 156 de 10/8/2012
- Resolución de 25 de febrero de 2013, de la Consejería de Hacienda y Sector Público, por la que hace pública la relación de las cuantías exigibles por tasas y precios públicos en el ejercicio 2013. Boletín Oficial del Principado de Asturias 77 de 4/4/2013
- Resolución de 2 de marzo de 2012, de la Universidad de las Illes Balears, por la que se comunica la convocatoria a concurso de acceso de plazas de los cuerpos de funcionarios docentes universitarios en el Boletín Oficial del Estado. Boletín Oficial de Islas Baleares 40 de 17/3/2012
- Servicio Canario de la Salud. - Resolución de 15 de abril de 2016, del Director, por la que se modifica la cuantía de los precios públicos de servicios sanitarios previstos en el Decreto 81/2009, de 16 de junio, por el que se establecen los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud y se fijan sus cuantías. Boletín Oficial de Canarias 78 de 22/4/2016
- Decreto 25/2010, de 17 de junio, por el que se actualizan los precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Boletín Oficial de Castilla y León 119, de 23/6/2010
- RESOLUCIÓN SLT/353/2013, de 13 de febrero, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. DOGC n.º: 6326 de 1 de marzo de 2013
- ORDEN de 7 de febrero de 2014 por la que se publican las tarifas actualizadas de las tasas y precios públicos de la Comunidad Autónoma de Extremadura, en virtud de lo dispuesto en la Ley de Presupuestos Generales de la Comunidad Autónoma de Extremadura para el 2014. Diario Oficial de Extremadura 34, de 19/2/2014
- DECRETO 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias. Diario Oficial de Galicia 96 de 21/5/2014
- CATALOGO DE PRESTACIONES Y TARIFAS 2014. Fundación Rioja Salud. Gobierno de la Rioja. 2014
- ORDEN 731/2013, de 6 de septiembre, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid. BOCM n.º: 215 de 10 de septiembre de 2013
- RESOLUCIÓN 626/2014, de 5 de junio, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se actualizan las tarifas por los servicios prestados por el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Boletín Oficial de Navarra 133 de 9/7/2014
- Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2014
- Ley 5/2013, de 23 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana 7181, de 27/12/2013
- Ojeda B, de Sande LM, Casado A, Merino P, Casado MA. Cost-minimisation analysis of pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain. *Br J Cancer*. 2003;89(6):1002-7
- Paz-Ares L, García del Muro X, Grande E, González P, Brosa M, Díaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(12):831-9
- Gómez-Batiste X, Tuca A, Corrales E, Porta-Sales J, Amor M, Espinosa J et al. Resource consumption and costs of palliative care services in Spain: a multicenter prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(6):522-32
- Instituto Nacional de Estadística [accedido 16/5/2015]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. [accedido 16/5/2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>
- Saret C, Winn A, Shah G, Parsons S, Lin P, Cohen J et al. Value of innovation in hematologic malignancies: a systematic review of published cost-effectiveness analyses. *Blood*. 2015;19:125(12):1866-9
- Huse D, Von Meheren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Fenq W et al. Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. *Clin Drug Investig*. 2007;27(2):85-93
- Blanke C, Huse D. Cost effectiveness of tyrosine kinase inhibitor therapy in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Med Econ*. 2010;13(4):681-90
- GENESIS-SEFH. Regorafenib en tumores del estroma gastrointestinal. Informe GENESIS-SEFH. 2015 [accedido el 3/11/2016]. Disponible en: <http://www.gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis>
- Briggs A. Probabilistic analysis of cost effectiveness models: Statistical representation of parameter uncertainty. *Value Health*. 2005;8(1):1-2
- Claxton K, Sculper M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ*. 2005;14(4):339-47
- Camps C, Caballero C, Blasco A. Farmacoeconomía y los costes de los medicamentos contra el cáncer. 2010;34(Supl 1):12-15