

# Estudio del coste-efectividad de trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en mujeres con cáncer de ovario platino sensible en España. Análisis basado en los datos finales de supervivencia

Rubio MJ<sup>1</sup>; Montalar J<sup>2</sup>, del Campo JM<sup>3</sup> Carreras MJ<sup>4</sup>, Cajaraville G<sup>5</sup>, García San Andrés B<sup>6</sup>, PORIB<sup>7</sup>

1 Departamento de Oncología Médica, Hospital Reina Sofía, Córdoba; 2 Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Fe, Valencia; 3 Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; 4 Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona; 5 Servicio de Farmacia Hospitalaria, Instituto Oncológico San Sebastián; 6 PharmaMar, Madrid; 7Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid

## Introducción

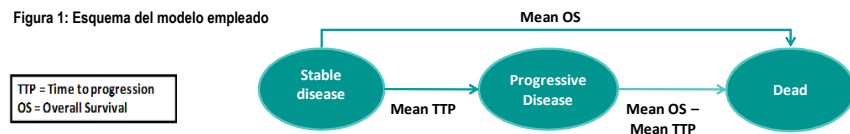
Trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) ha demostrado ser una quimioterapia eficaz para pacientes con cáncer de ovario platino sensible. El ensayo OVA-301 que comparaba la combinación trabectedina/DLP versus DLP mostró una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la tasa de respuesta de la combinación frente a DLP (1). Dicho estudio también ha demostrado una mejora de la supervivencia global (SG) de la combinación frente a la monoterapia (2). El National Institute for Clinical Excellence (NICE) realizó en 2010 una evaluación del coste efectividad de trabectedina/DLP vs DLP en pacientes con cáncer de ovario platino sensible en base al análisis interino del ensayo OVA-301 cuando aún no se habían alcanzado los eventos finales de supervivencia. NICE concluyó que no se disponía en ese momento de evidencia suficiente para recomendar trabectedina/DLP y calculó un coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de alrededor de 95.000€ [3]. En Junio de 2011 se registraron los eventos requeridos para el análisis final de SG del estudio OVA 301 (522 muertes), observándose un desequilibrio en ciertos factores pronóstico entre ambas ramas del estudio, entre ellos el intervalo libre de platino (ILP). Se realizó un análisis multivariante incluyendo las variables con diferencias estadísticamente significativas, que demostró un aumento significativo de la SG conseguida con la terapia trabectedina/DLP vs DLP en pacientes con cáncer de ovario platino sensible y que podría mejorar el análisis de coste efectividad de trabectedina/PLD vs PLD reportado por el NICE [2].

El objetivo de este estudio fue el evaluar el coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC, análisis coste-utilidad) de trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada versus DLP en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino, en el entorno sanitario Español.

## Método

Para el análisis coste efectividad se adaptó, utilizando datos españoles, el modelo de decisión fármaco-económica creado en UK y que fue presentado al NICE para su evaluación. El modelo sigue la metodología empleada por NICE en su evaluación de terapias para cáncer de ovario recurrente [4-5] e incluye tres estados de salud: enfermedad estable, progresión y muerte (Figura 1). Costes y AVACs para cada estado y cada rama del estudio se calculan en función del tiempo medio que el paciente transcurre con enfermedad estable y enfermedad progresiva. La perspectiva del estudio ha sido la del Sistema Nacional de Salud Español, con un horizonte temporal equivalente a toda la vida de las pacientes.

Figura 1: Esquema del modelo empleado



Se siguió la metodología empleada por el School of Health and Related Research (SCHARR) para evaluación de trabectedina/DLP en 2010 [6]. Parámetros de efectividad, seguridad y utilidad fueron extraídos del estudio de fase III multicéntrico randomizado OVA-301 y se han usado costes locales. A partir de los datos del ensayo se simuló las curvas de SG y SLP utilizando cinco distribuciones de probabilidad teórica: Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-logística y Log-normal, hasta el horizonte de tiempo evaluado, ajustando los tres valores pronóstico para los que se observó una diferencia significativa entre las ramas: ILP (diferencia de 5,3 meses), EGOC PS2 (10% de diferencia entre ambas ramas) y el marcador CA-125 >2 x ULN (diferencia en la proporción de pacientes del 9%). Las distribuciones elegidas se muestran en las Figuras 2 y 3. Utilizando una distribución de probabilidad Log-logística para simular la SG se obtiene una media de 44,69 meses con Y/DLP y de 34,97 con DLP. En base a una distribución Weibull, las medias de SLP obtenidas para el horizonte de análisis del estudio, fueron de 11,26 y 8,25 meses para trabectedina/DLP y DLP respectivamente.

Los costes considerados fueron: coste de los fármacos administrados, costes de administración (considerando una visita a hospital de día de oncología), costes de recurso consumidos para la atención de los pacientes y costes del manejo de efectos adversos. Los costes farmacológicos se calcularon con los miligramos necesarios de los fármacos y el PVL (Catálogo de Medicamentos). La calidad de vida se obtuvo de OVA-301 mediante a través del cuestionario EQ-5D. Costes y calidad de vida fueron los mismos que se consideraron en el análisis presentado al NICE (6). Se aplicó una tasa de descuento del 3% sobre costes y resultados. Los costes se expresan en euros (€, 2011).

Figure 2: Curvas de SG Kaplan Meier y Log-logistic

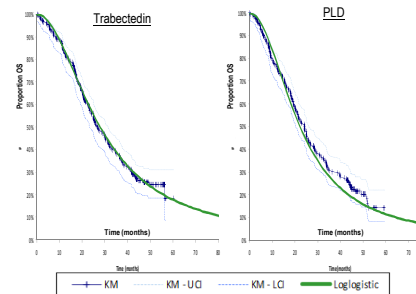
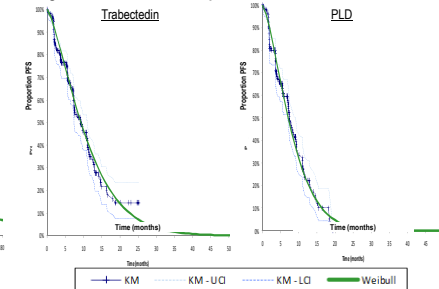


Figure 3: Curvas de SLP Kaplan Meier v Weibull



Con el fin de evaluar la solidez del modelo se evaluó la incertidumbre del mismo mediante análisis de sensibilidad determinístico (ASD) con modificaciones de la dosis, el número de ciclos, la tasa de descuento y calculando el coste farmacológico con viales completos en lugar de con miligramos.

## Resultados

El modelo fármaco económico elaborado estima que la combinación trabectedina/DLP consigue un aumento medio de la SLP de 3 meses frente a la DLP y un aumento de la SG en 9.72 meses en las pacientes con cáncer de ovario platino sensible.

El coste global promedio por paciente fue de 23.072€ con DLP, y 45.573€ con trabectedina/DLP. Trabectedina/DLP versus DLP presenta un coste incremental de 45.592€/AVAC. En el ASD los parámetros más influyentes fueron el número de ciclos y la aproximación empleada para el consumo farmacológico (mg o viales).

## Conclusiones

El nuevo análisis de coste efectividad de trabectedina/DLP vs DLP realizado con los datos final de supervivencia del estudio OVA-301 demuestra un aumento importante en la media de expectativa de vida de las pacientes tratadas con la combinación. Trabectedina/DLP versus DLP presenta un coste incremental de 45.592€/AVAC, que es muy inferior al calculado por NICE en 2010 con datos de SG inmaduros del OVA-301. En particular, el ajuste de factores pronóstico realizado al observarse un desequilibrio en el ILP de las dos ramas del estudio, ha contribuido a la disminución importante del coste incremental por año de vida ganado ajustado por calidad.

Trabectedina en combinación con DLP es una alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer de ovario sensible al platino que pueden beneficiarse de terapias no basada en platino (como son aquellas pacientes con recaídas tempranas entre 6 y 12 meses o aquellas que se recuperan de efectos de quimioterapias previas) y que serían candidatas a otras terapias como la DLP.

## Referencias

- [1] Monk B, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28:3107-3114.
  - [2] Monk B, et al. Final survival results of the randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2011; 29 (15 suppl): abstract 5046.
  - [3] NICE TA222. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. April 2011. <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/13466/54212/54212.pdf>
  - [4] Centre for Review and Dissemination (CRD). Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer (report contains no commercial in confidence data). University of York. September 2004.
  - [5] NICE TA91. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. May 2005. <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11554/33024/33024.pdf>
  - [6] School of Health and Related Research (SCHARR). Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. April 2010. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2215.pdf>
- Acknowledgements: Pharma Mar SA y Janssen products, LP