



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Análisis de impacto presupuestal de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal

Grupo desarrollador

Fundación universitaria de ciencias de la salud – FUCS.

Autores

Licet Villamizar Gómez

Oscar Andrés Gamboa Garay

Magda Cristina Cepeda Gil

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial

Introducción

El cáncer colorrectal es la tercera causa más frecuente de cáncer. En Colombia, según cifras de Globocan se presentaron 4107 casos nuevos en 2008, presentando una tasa ajustada por edad en hombres de 10,6 y en mujeres de 10,7 (1). Del 20 a 25 % de los pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad es metastásica y en la población remanente, de un 50 a 60 % llega a desarrollar cáncer metastásico (2).

El manejo del cáncer metastásico principalmente es paliativo en combinación con tratamientos quirúrgicos y oncológicos (cirugía paliativa, quimioterapia y radioterapia) y su objetivo es mejorar tanto la duración como la calidad de vida evidenciado en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y toxicidad del tratamiento (3). En general, aproximadamente el 10 % de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico se presentan con metástasis hepáticas potencialmente resecables y en un 14 % la quimioterapia puede permitir metástasis hepáticas irresecables puedan ser operadas (3).

Los pacientes con enfermedad metastásica que presentan un estado funcional adecuado según la Organización Mundial de la Salud (OMS), son tratados con quimioterapia en primera y segunda línea (3). En las primeras líneas de tratamiento las opciones incluyen 5 fluoruracilo más ácido folínico o leucovorina, oxaliplatino o irinotecán con 5 fluoruracilo/leucovorina(3); así como terapia oral análoga de 5 fluoruracilo(3).

La introducción de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico inició en el año 2004 luego de la aprobación por la FDA (US Food and Drug Administration), permitiendo aumentar el espectro de tratamiento para estos pacientes. En relación con el uso de anticuerpos monoclonales el Instituto Nacional de Cancerología (INC) inició en el año 2008, observándose un incremento a través del tiempo (4).

La adición de bevacizumab a quimioterapia ha permitido mejorar la tasas de respuesta tumoral en un 10 %, la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en primeras y segundas líneas de tratamiento (5).

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación del bevacizumab al Plan Obligatorio de Salud (POS) en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Tratamiento actual

El tratamiento estándar de quimioterapia sistémica para pacientes con cáncer colorrectal metastásico corresponde a 5-fluoruracilo, usualmente administrado con ácido folínico (conocido como leucovorin) o irinotecan (conocido como FOLFIRI) o una combinación de 5-fluoruracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX) (4-7). Hasta el año de 1996 el tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico estuvo limitado a 5-fluoruracilo, tiempo en el que se aprobó el irinotecan en los Estados Unidos. El ácido folínico fue adicionado a 5-fluoruracilo aumentando su eficacia (6). La administración en bolo, tanto del irinotecan como del leucovorin, ha sido ampliamente utilizada como primeras líneas de tratamiento y a esta quimioterapia son combinadas con anticuerpos monoclonales (6).

Se ha estimado supervivencias para pacientes con cáncer colorrectal metastásico cercanas a seis meses cuando son tratados con esquemas basados en 5-fluoruracilo más ácido folínico, la supervivencia aumenta de 10 a 12 meses. Las combinaciones de FOLFIRI seguidas por FOLFOX o FOLFOX seguida por irinotecan describen supervivencia de 20 a 21 meses (3).

Tecnología evaluada

El bevacizumab es el primer anticuerpo monoclonal usado en combinación con la quimioterapia y tiene aprobación de las autoridades internacionales para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (6). En relación con el tratamiento en primera línea, la revisión sistemática de Wagner y colaboradores incluye cuatro ensayos clínicos controlados que favorecen la adición del bevacizumab, estimando un Hazard Ratio (HR) de 0.81 (IC 95% 0.73 – 0.9) para la supervivencia global y un Hazard Ratio de 0.61 (IC 95% 0.51 – 0.73) para la supervivencia libre de progresión (5). Resultados similares fueron descritos en el estudio de Welch y colaboradores (7) con un HR de 0.79 (IC 95% 0.65 – 0.96) y un HR de 0.63 (IC 95% 0.43 – 0.91), para supervivencia global y supervivencia libre de progresión, respectivamente. El estudio de Li (8) y colaboradores y Loupakis y colaboradores (9) igualmente favorecen la adición del bevacizumab a la quimioterapia.

Un estudio de costo - efectividad colombiano relacionado con la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar de primeras líneas de pacientes con cáncer colorrectal metastásico se encuentra descrito en la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto (10); la conclusión de este estudio indica que la adición del bevacizumab sería costo-efectiva para Colombia como tratamiento de primera línea en cáncer de colon y recto metastásico, si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es mayor a \$390.000.000. Si el umbral es menor, la quimioterapia sin bevacizumab sería la más costo-efectiva.

La costo-efectividad del bevacizumab en cáncer de colon y recto, dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva a una proteína denominada factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por su sigla en inglés), ubicada en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. Inhibe la unión del VEGF a sus receptores VEGFR 1 y VEGFR 2, situados en la superficie de las células endoteliales previniendo el crecimiento tumoral por el bloqueo del crecimiento de los vasos sanguíneos debido a la neutralización de la actividad biológica del VEGF (11). Está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto (7).

Hasta la fecha (noviembre de 2013) se encuentran dos productos relacionados con el bevacizumab en el registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). A continuación se describen los dos registros:

Primer registro

Nombre del producto: Avastin® concentrado para solución para infusión 100 mg/4 ml

- a. Registro sanitario: INVIMA 2005M – 0004781
- b. Presentación comercial:
 - Unidad/ medida: mg
 - Cantidad: 4
 - Descripción: vial de 4 ml de concentración para solución para infusión
- c. Principio: Bevacizumab
- d. Grupo Farmacológico: agente antineoplásicos
- e. Subgrupo farmacológico: Otros agentes antineoplásicos
- f. Subgrupo químico: anticuerpo monoclonales
- g. Indicaciones: Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Segundo registro

Nombre del producto: Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 ml

- a. Registro sanitario: INVIMA 2005M – 0004782
- b. Presentación comercial:
 - Unidad/ medida: ml
 - Cantidad: 16
- c. Descripción: Caja con vial de 16 ml
- d. Principio: Bevacizumab

- e. **Grupo Farmacológico:** agente antineoplásicos
- f. **Subgrupo farmacológico:** otros agentes antineoplásicos
- g. **Subgrupo químico:** anticuerpo monoclonales
- h. **Indicaciones:** Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Contraindicaciones: las siguientes contraindicaciones se encuentran descritas en European Public Assessment Report (EPAR) para el bevacizumab desarrolladas por la European Medicines Agency (12)

1. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los siguientes excipientes: Trehalosadihidrato, fosfato sódico, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.
2. Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
3. Embarazo

Dosis: se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable. Las dosis son 5 mg/kg o 10 mg/kg cuando se usa en combinación con quimioterapia basada en 5-FU intravenosa (12):

- a. Administrar 5 mg/kg cuando se use en combinación con bolos de IFL.
- b. Administrar 10 mg/kg cuando se use en combinación con FOLFOX4.

Mecanismo de acción: Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor (12).

Reacciones adversas: las reacciones adversas están relacionadas con perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis (más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón), tromboembolismo arterial, hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal (13).

Eventos adversos: el evento adverso más común asociado al uso del bevacizumab es la hipertensión, desarrollando un 11% de los pacientes hipertensión grado 3, comparado con un 2% de pacientes que recibieron placebo (14). De acuerdo con el estudio de Saltz(15), la incidencia global de eventos adversos grado 3 o 4 potencialmente relacionados al bevacizumab fue de 16% y 8 % en el grupo placebo, siendo el evento tromboembólico el más común. La ocurrencia de hipertensión grado 3 o 4 fue del 2% y de sangrado de un 4 %. Las perforaciones intestinales grado 3 o 4, la proteinuria, fistulas o abscesos intra-abdominales o complicaciones en la cicatrización fueron menores a 1%.

Insumos y métodos

Población objeto de análisis: la población objeto de análisis corresponde a pacientes con cáncer colorrectal metastásico con confirmación histológica, el cual se define como el tumor diseminado más allá de los ganglios linfáticos a otras partes del cuerpo. Éste generalmente se define como la etapa IV de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), sistema TNM o estadio D en la clasificación Dukes (3).

Guías de Práctica Clínica Nacionales: según la guía de práctica clínica para atención integral de cáncer de colon y recto, la recomendación de considerar la opción de bevacizumab en cáncer colorrectal puede hacerse en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoracilo o irinotecan para primera y segunda línea, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (10).

Revisión de la literatura especializada: se hicieron búsquedas en Google Academics, Pubmed y Lilacs. Adicionalmente, se hicieron búsquedas específicas en bases de datos especializadas como GLOBOCAN, el Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Se obtuvo información del Anuario estadístico del 2010 del Instituto Nacional de Cancerología.

Términos de búsqueda: Cáncer colorrectal, incidencia y Colombia.

Resultados: se encontró evidencia local en las bases de datos de GLOBOCAN y el Registro Poblacional de Cáncer de Cali.

Tabla 1. Evidencia encontrada en la búsqueda

| Título | Fuente | Información |
|---|--|--|
| Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de colon y recto específicas por edad, crudas y ajustadas por edad durante el periodo 1962-2007. | Registro Poblacional de Cáncer de Cali (16). | Tasas de incidencia de cáncer colorrectal en Cali 2003-2007. Tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Cali 2004-2008. |
| Anuario Estadístico 2010. | Instituto Nacional de Cancerología (17). | Estadificación cáncer de colon y recto. Se obtuvo información del registro institucional de cáncer del INC. Al ingreso el 45,69% de los pacientes fueron diagnosticados en estadios IIIB-IV. |

Se buscó en la base de datos del DANE la información sobre la mortalidad por cáncer de colon en Colombia en 2012.

A partir de estos, se estimó la incidencia de cáncer colorrectal en el país, a partir de la fórmula

$$I_{CCRi} = M_{CCRi} * \frac{I_{CCRc}}{M_{CCRc}}$$

Donde,

ICCRi = incidencia de cáncer colorrectal en cada uno de los grupos etarios definidos

MCCRi = mortalidad por cáncer colorrectal en cada uno de los grupos etarios definidos

ICCRc = tasas de incidencia de cáncer colorrectal en cada uno de los grupos etarios definidos, según el registro poblacional de Cali

MCCRc = tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en cada uno de los grupos etarios definidos, según el registro poblacional de Cali

Adicionalmente, se estratificó la población por estadio de cáncer en la ocurrencia del cáncer, según los datos disponibles del Instituto Nacional de Cancerología para este evento.

Decisión: la información empleada para la estimación de los casos se basó en la mortalidad por cáncer colorrectal reportada en el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para personas con edad mayor o igual a 30 años, ajustada por las tasas de incidencia y mortalidad del Registro Poblacional de Cáncer de Cali. De estos, se seleccionaron a los pacientes con estadio IIIB-IVB, que corresponden a los compatibles con evento metastásico, susceptible de ser manejado con bevacizumab. Se decidió emplear estos datos, ya que se considera que los datos de mortalidad reflejan de forma válida la dinámica de este evento en la población colombiana, dada la obligatoriedad en su notificación en las estadísticas nacionales.

A continuación se describe la estimación preliminar de la población según incidencia de cáncer colorrectal por sexo (Tabla 2).

Tabla 2. Casos incidentes de cáncer de colon estadios IIIB-IV para Colombia

| Casos hombres | | | | | | |
|----------------|------|------|----|-----|-----|-------|
| Grupos etarios | IIIB | IIIC | IV | IVA | IVB | Total |
| 30-34 años | 3 | 3 | 9 | 0 | 0 | 16 |
| 35-39 | 3 | 3 | 10 | 0 | 0 | 17 |
| 40-44 | 5 | 5 | 14 | 0 | 0 | 24 |
| 45-49 | 11 | 11 | 34 | 1 | 1 | 60 |
| 50-54 | 10 | 10 | 31 | 1 | 1 | 53 |
| 55-59 | 12 | 12 | 36 | 1 | 1 | 62 |
| 60-64 | 14 | 14 | 41 | 1 | 1 | 70 |
| 65-69 | 14 | 14 | 43 | 1 | 1 | 75 |
| 70-74 | 16 | 16 | 48 | 2 | 2 | 83 |
| 75-79 | 12 | 12 | 35 | 1 | 1 | 60 |
| 80-84 | 16 | 16 | 48 | 2 | 2 | 83 |
| Casos mujeres | | | | | | |
| 30-34 años | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 35-39 | 4 | 4 | 11 | 0 | 0 | 19 |
| 40-44 | 9 | 9 | 26 | 1 | 1 | 45 |
| 45-49 | 12 | 12 | 36 | 1 | 1 | 62 |
| 50-54 | 11 | 11 | 33 | 1 | 1 | 57 |
| 55-59 | 18 | 18 | 55 | 2 | 2 | 96 |
| 60-64 | 16 | 16 | 49 | 2 | 2 | 84 |
| 65-69 | 17 | 17 | 50 | 2 | 2 | 86 |
| 70-74 | 18 | 18 | 53 | 2 | 2 | 93 |
| 75-79 | 16 | 16 | 48 | 2 | 2 | 83 |
| 80-84 | 25 | 25 | 76 | 3 | 3 | 132 |

Tabla 3. Tasa de prevalencia por grupos etarios

| Grupos Etarios | Tasa de Prevalencia (100.000) |
|----------------|-------------------------------|
| 30-34 años | 0,54 |
| 35-39 | 1,3 |
| 40-44 | 2,54 |
| 45-49 | 4,62 |
| 50-54 | 4,67 |
| 55-59 | 8,28 |
| 60-64 | 10,18 |
| 65-69 | 14,03 |
| 70-74 | 19,52 |

| | |
|-------|--------------|
| 75-79 | 21,55 |
| 80-84 | 26,19 |

Tratamientos: en el presente análisis de impacto presupuestal se compara la quimioterapia estándar con la quimioterapia estándar más el bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- FOLFOX-4 más bevacizumab (5 mg / Kg cada 14 días)
- FOLFOX-4 (cada 14 días)

Horizonte temporal

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

Perspectiva

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

Costos y métodos de costeo

La metodología de costeo siguió los parámetros de las evaluaciones económicas de la guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto (10).

Los costos incluidos fueron los costos directos para el sistema de salud colombiano, calculados en pesos colombianos. Los costos fueron identificados en cada una de las siguientes fases de tratamiento: estudios de extensión, tratamiento quirúrgico, quimioterapia neoadyuvante (cáncer de recto), quimioterapia adyuvante (estadio IIIB – IIIC), quimioterapia para enfermedad avanzada, radioterapia, cuidado paliativo, seguimiento al primer año, seguimiento desde el segundo hasta el quinto año, rehabilitación y complicaciones. Cuando aplicaba, en cada fase se registraron las siguientes intervenciones: consultas, imágenes diagnósticas, laboratorios clínicos, examen prequirúrgicos, tratamientos quirúrgicos, hospitalización, quimioterapia, radioterapia y medicamentos.

Por medio de la metodología de casos tipo se identificaron las intervenciones que generarán costos. Las intervenciones fueron orientadas con los algoritmos de manejo de las guías de colon y recto de la National Comprehensive Cancer Network versión 2014 y de ensayos clínicos que reportan el uso de bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico(15)(14). Tanto las cantidades

como la frecuencia del uso de las intervenciones fueron evaluadas previamente por expertos clínicos (10).

La valoración monetaria se realizó usando los manuales tarifarios ISS 2001 y SOAT. Para los medicamentos se utilizó la base del SIMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

En la tabla 4 se describen los precios mínimos, medios y máximos de cada régimen de quimioterapia y en la tabla 5 se encuentran los costos de sus eventos adversos.

Tabla 4. Costo por ciclo esquema Quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) y Quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) más bevacizumab

| Quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) | Precio medio | Precio mínimo | Precio máximo |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5-FU | \$ 85.436,62 | \$ 28.397,45 | \$ 129.119,82 |
| Leucovorin | \$ 34.626,37 | \$ 30.587,82 | \$ 54.732,35 |
| Oxaliplatin | \$ 192.054,93 | \$ 65.807,09 | \$ 790.292,66 |
| Poliquimioterapia de alto riesgo | \$ 337.466,76 | \$ 337.466,76 | \$ 337.466,76 |
| Insumos | \$ 267.561,20 | \$ 267.561,20 | \$ 267.561,20 |
| TOTAL | \$ 917.145,87 | \$ 729.820,32 | \$ 1.579.172,78 |
| Quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) más bevacizumab | | | |
| 5-FU | \$ 85.436,62 | \$ 28.397,45 | \$ 129.119,82 |
| Leucovorin | \$ 34.626,37 | \$ 30.587,82 | \$ 54.732,35 |
| Oxaliplatin | \$ 192.054,93 | \$ 65.807,09 | \$ 790.292,66 |
| Bevacizumab | \$ 3.024.189,00 | \$ 2.209.560,00 | \$ 3.024.189,00 |
| Poliquimioterapia de alto riesgo | \$ 337.466,76 | \$ 337.466,76 | \$ 337.466,76 |
| Insumos | \$ 267.561,20 | \$ 267.561,20 | \$ 267.561,20 |
| TOTAL | \$3.941.334,87 | \$2.939.380,32 | \$4.603.361,79 |

Tabla 5. Costo de eventos adversos quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) más bevacizumab

| Evento adverso | Precio medio | Precio mínimo | Precio máximo |
|------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Hipertensión | \$ 136.570,75 | \$ 87.276,07 | \$ 242.726,59 |
| Evento trombótico arterial | \$ 36.622.800 | \$ 29.298.240 | \$ 43.947.360 |
| Perforación gastrointestinal | \$ 63.653.166 | \$ 50.922.532,8 | \$ 76.383.799,2 |

Tabla 6. Costo de eventos adversos quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) más bevacizumab

| Evento Complementario | Precio medio | Precio mínimo | Precio máximo |
|---|-----------------|-----------------|----------------|
| Paquete de atención cáncer avanzado | \$16.358.258,6 | \$13.653.193 | \$35.134.172,8 |
| Paquete de atención cáncer estadio IV Bevacizumab | \$16.935.346,44 | \$14.134.851,34 | \$36.373.638,7 |

El tratamiento de quimioterapia solo o asociado a bevacizumab se suministra hasta la primera recaída o muerte, lo que ocurra primero. Debido a las características de los pacientes incluidos en la evaluación (cáncer de colon avanzado), los costos fueron ajustados de acuerdo a las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad a un año como se muestra a continuación:

Se usó la función de supervivencia libre de enfermedad reportada en las evaluaciones de económicas de la GPC en cáncer colorrectal (10), con las cuales se estimó un costo anual ajustado de acuerdo a la siguiente formula:

$$Costo\ anual = \sum_{i=1}^{12} S(t_i) * Costo\ mensual\ de\ quimioterapia$$

Donde,

$S(t_i)$ = supervivencia libre de enfermedad al tiempo i , con $i=1,2,..., 12$

En la tabla 7 se muestran los parámetros de la función de supervivencia usada para el ajuste.

Tabla 7. Parámetros función de supervivencia libre de enfermedad

| Función de supervivencia | Parámetros | Fuente |
|--------------------------|--|--------|
| Weibull | $\lambda = 0,066$ $\gamma = 1,4476$ | (10) |

Los costos fueron ajustados de acuerdo con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Los costos de la quimioterapia y la quimioterapia más bevacizumab se describen en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Costos ajustados a funciones de supervivencia para quimioterapia habitual (5-fluorouracilo)

| Meses | Supervivencia libre de progresión | Supervivencia global | Costo base | Costo mínimo | Costo máximo |
|-------|-----------------------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 0.98 | 0.99 | \$ 1,798,777.58 | \$ 1,431,380.18 | \$ 3,097,196.06 |
| 2 | 0.95 | 0.98 | \$ 1,739,037.79 | \$ 1,383,842.16 | \$ 2,994,334.08 |
| 3 | 0.91 | 0.96 | \$ 1,666,542.21 | \$ 1,326,153.68 | \$ 2,869,508.73 |
| 4 | 0.86 | 0.94 | \$ 1,585,989.33 | \$ 1,262,053.59 | \$ 2,730,810.07 |
| 5 | 0.82 | 0.92 | \$ 1,500,425.59 | \$ 1,193,966.11 | \$ 2,583,483.52 |
| 6 | 0.77 | 0.90 | \$ 1,412,084.50 | \$ 1,123,668.54 | \$ 2,431,374.85 |
| 7 | 0.72 | 0.87 | \$ 1,322,689.94 | \$ 1,052,532.67 | \$ 2,277,452.26 |
| 8 | 0.67 | 0.85 | \$ 1,233,601.24 | \$ 981,640.20 | \$ 2,124,056.34 |
| 9 | 0.62 | 0.82 | \$ 1,145,896.16 | \$ 911,848.74 | \$ 1,973,042.76 |
| 10 | 0.58 | 0.79 | \$ 1,060,424.70 | \$ 843,834.68 | \$ 1,825,875.11 |
| 11 | 0.53 | 0.76 | \$ 977,847.80 | \$ 778,123.98 | \$ 1,683,691.41 |
| 12 | 0.49 | 0.74 | \$ 898,667.16 | \$ 715,115.86 | \$ 1,547,355.51 |
| Total | | | \$ 16,341,984.01 | \$ 13,004,160.38 | \$ 28,138,180.70 |

Tabla 9. Costos ajustados a funciones de supervivencia para quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) + bevacizumab

| Meses | Supervivencia libre de progresión | Supervivencia global | Costo base | Costo mínimo | Costo máximo |
|-------|-----------------------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 0.99 | 0.99 | \$ 7,807,677.82 | \$ 5,822,832.94 | \$ 9,119,135.24 |
| 2 | 0.97 | 0.99 | \$ 7,679,803.26 | \$ 5,727,466.28 | \$ 8,969,781.56 |
| 3 | 0.95 | 0.97 | \$ 7,521,570.39 | \$ 5,609,458.90 | \$ 8,784,970.28 |
| 4 | 0.93 | 0.96 | \$ 7,341,566.84 | \$ 5,475,215.32 | \$ 8,574,731.49 |
| 5 | 0.91 | 0.94 | \$ 7,145,170.14 | \$ 5,328,746.01 | \$ 8,345,345.99 |
| 6 | 0.88 | 0.92 | \$ 6,936,294.40 | \$ 5,172,970.06 | \$ 8,101,385.36 |
| 7 | 0.85 | 0.91 | \$ 6,718,011.14 | \$ 5,010,178.12 | \$ 7,846,437.00 |
| 8 | 0.82 | 0.89 | \$ 6,492,836.09 | \$ 4,842,246.41 | \$ 7,583,439.25 |
| 9 | 0.79 | 0.87 | \$ 6,262,883.82 | \$ 4,670,751.93 | \$ 7,314,861.84 |
| 10 | 0.76 | 0.84 | \$ 6,029,960.10 | \$ 4,497,041.39 | \$ 7,042,813.87 |
| 11 | 0.74 | 0.82 | \$ 5,795,621.82 | \$ 4,322,275.90 | \$ 6,769,113.74 |
| 12 | 0.71 | 0.80 | \$ 5,561,218.27 | \$ 4,147,461.73 | \$ 6,495,337.37 |
| Total | | | \$ 81,292,614.07 | \$ 60,626,644.97 | \$ 94,947,353.00 |

Modelo

Se usó el modelo desarrollado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el cual se describe a continuación:

Tabla 10. Datos usados en el modelo

| Variable | Rango análisis de sensibilidad | | | Fuente |
|---|--------------------------------|----------|----------|--------|
| | Base | Inferior | Superior | |
| HR bevacizumab SLE cáncer IV | 0,610 | 0,450 | 0,830 | (10) |
| Probabilidad evento trombótico arterial quimioterapia | 0,006 | | | (10) |
| Probabilidad perforación gastrointestinal quimioterapia | 0,004 | | | (10) |
| Probabilidad hipertensión arterial quimioterapia | 0,01 | | | (5) |
| RR hipertensión arterial bevacizumab | 3,98 | 2,74 | 5,79 | (5) |
| RR evento trombótico arterial bevacizumab | 2,050 | 1,140 | 3,710 | (10) |
| RR evento perforación gastrointestinal bevacizumab | 9,150 | 1,690 | 49,570 | (10) |

Escenarios: el escenario corresponde a la comparación del uso de quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) como tratamiento de primera línea comparado a la quimioterapia habitual más bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se crearon dos escenarios de implementación del bevacizumab a lo largo de tres años, de la siguiente manera (Tabla 9).

La construcción de los escenarios se generó a partir del porcentaje actual de utilización del bevacizumab (47,9%), que fue estimado por el grupo de expertos clínicos que participaron en los estudios de costo efectividad de la Guía de Práctica Clínica de cáncer de colon y recto (10).

Tabla 11. Escenarios de participación en el mercado de los dos regímenes de quimioterapia

| Escenarios | Quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) más bevacizumab | Quimioterapia habitual (5-fluorouracilo) |
|-----------------------------|--|--|
| Participación en el mercado | 100% | 100% |
| Escenario 1 – Primer año | 10% | 90% |
| Escenario 1 – Segundo año | 30% | 70% |
| Escenario 1 – Tercer año | 50% | 50% |
| Escenario 2 – Primer año | 20% | 20% |
| Escenario 2 – Segundo año | 40% | 40% |
| Escenario 2 – Tercer año | 60% | 60% |

Resultados

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la siguiente tabla. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un gasto estimado de 9.825 mil a 19.650 mil millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

| Escenarios | |
|--|--|
| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1 |
| Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 10% | Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 20% |
| \$ 9.825.326.746,56 | \$ 19.650.653.493,12 |

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base 2010;(10):1975-2006.
2. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14(2):e31-e47.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence, technology appraisal guideline 118. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. 2007.
4. Rubiano JA, Garrido A, Castillo JS. Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. *Rev Colomb Cancerol* 2012;16(4):227-32.
5. Wagner A, Arnold D, Grothey A, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005392 2009.
6. Köhne CH, Lenz HJ. Chemotherapy with targeted agents for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14:478-88.
7. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21(6):1152-62.
8. Li S, Chi P. Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Analysis of multiple methods. *BioDrugs* 2011;25(1):43-50.
9. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2010;29:58.
10. INC-FEDESALUD. Guía de atención integral (GAI) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013.
11. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 2006;33(5 Suppl 10):S1-S7.
12. Avastin bevacizumab. European Medicines Agency - Science Medicines Health. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2012.
13. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information AVASTIN safely and effectively. Revisado: Septiembre de 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125085s225lbl.pdf. 2013.
14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.

- 15.** Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
- 16.** Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de colon y recto específicas por edad, crudas y ajustadas por edad durante el periodo 1962-2007 [Internet]. Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Available from: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php> [cited Octubre de 2013]. 2013.
- 17.** Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología. 2010.