



PERTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 POSITIVO

Evaluación Económica

Pesci, Santiago Andrés

Pertuzumab en el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico HER2 positivo : evaluación económica / Santiago Andrés Pesci. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2019.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3945-73-1

1. Medicina. 2. Cáncer. 3. Enfermedades de la Mama. I. Título.
CDD 616.99449061

Instituto Nacional del Cáncer Ministerio de Salud de la Nación

Av. Julio A. Roca 781 – Piso 10

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Bs. As.

Argentina

www.msal.gov.ar/inc

inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.

Fecha última revisión del documento: Mayo-2018

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

ISBN 978-987-3945-73-1



Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Yanina Powazniak

Coordinadora administrativa

Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

Autores

Lic. Santiago Pesci

Dra. María Celeste Díaz

Dra. Carolina Gabay

Dra. Johana Caldano

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todas las personas e instituciones que hicieron posible la realización de esta evaluación económica.

A la Dra. Silvia Augusto, Directora del Banco de Drogas del Ministerio de Salud de La Nación, y a la Dra. María Viniegra, Directora del Banco de Drogas de La Provincia de Buenos Aires, por el asesoramiento técnico y puesta a disposición de licitaciones públicas de compras de medicamentos de alto costo.

Esta evaluación económica (EE) tiene el objetivo de brindar asesoramiento; a la misma se arribó luego de un cuidadoso análisis de la evidencia disponible a la fecha para hacedores/decisores de políticas públicas.

Toda la información incluida en el documento es de simple asesoramiento pero no resulta vinculante para organizaciones públicas o privadas organismos de la seguridad social, agentes de financiamiento.

El Instituto Nacional del Cáncer no responde por el uso que se dé a la misma cuando no sea el de asesoramiento.

De ninguna manera reemplaza el juicio clínico del médico ante cada paciente en particular, ni resulta vinculante en la toma de decisiones para el tratamiento del paciente, consulta del mismo o de sus familiares.

Finalmente no resulta vinculante en la toma de decisiones de las instituciones.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. CONSIDERACIONES CLÍNICAS	11
3. METODOLOGÍA	11
3.1 Probabilidades de transición	13
3.2 Costos y utilidades	16
3.3 Análisis de sensibilidad	18
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSIÓN	24
6. BIBLIOGRAFÍA.....	25

1. INTRODUCCIÓN

En Argentina, el cáncer de mama es la primera causa de muerte e incidencia por tumores en mujeres, se estima que anualmente se producen 19.000 nuevos casos (Globocan; 2012) y 5600 (DEIS, 2015) mujeres mueren a causa del cáncer de mama.

La Guía de Práctica Clínica del Instituto Nacional del Cáncer, estipula "El tratamiento estándar en estadios metastásicos consiste en terapia hormonal, terapias target y quimioterapia. La elección de cada una de ellas, su combinación, esquemas, duración o secuencia depende de las características patológicas del tumor, la sobre-expresión de la proteína HER2neu (tumores HER2 positivos) y estatus de receptor hormonal; de las características clínicas del tumor, extensión de enfermedad, patrón de enfermedad metastásica y tasa de crecimiento; exposición a terapias previas; co-morbilidades; consideraciones sobre calidad de vida (especialmente relacionados a efectos no deseados de la quimioterapia); las preferencias de la paciente; edad y estado funcional de la misma." (Díaz C, Ismael J, Pesce V; 2015).

Se estima que entre el 10 al 30 % de todos los cánceres de mama tienen una amplificación genética y/o sobreexpresión del factor de crecimiento de la proteína HER2neu y, la adecuada caracterización del tumor respecto a la misma, constituye una de las variables principales para la elección del tratamiento por ser un factor predictivo, para las terapias dirigidas, y un factor pronóstico, las pacientes que presentan una sobreexpresión del HER2neu tienen peores resultados a largo plazo.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une eficazmente al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico HER2, bloqueando de esta manera la heterodimerización de este receptor con otras proteínas de la misma familia y combinado con Trastuzumab, inhibidor de la homodimerización, presenta un efecto sinérgico.

En el año 2013 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)¹ aprobó la comercialización de Pertuzumab en Argentina y su utilización, en combinación con Trastuzumab y Docetaxel, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente o irresecable, que no hayan recibido tratamiento previo o que recaigan luego de un tratamiento adyuvante.

Los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la utilización de Pertuzumab, en combinación con Trastuzumab y Docetaxel, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, demostraron un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión (HR= 0,68 IC 95% 0,58-0,80) y en la supervivencia global (HR= 0,68 IC 95% 0,56-0,84) mientras que en el tratamiento neoadyuvante, de pacientes con cáncer de mama HER2 positivos recientemente diagnosticados, se demostró una tasa de respuesta patológica completa mayor para la triple combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel (45,8 % IC 95% 36,1- 55,7) en comparación con Trastuzumab y Docetaxel (29 % IC 95% 20,6- 38,5).

Estos resultados demuestran que la incorporación de Pertuzumab y Trastuzumab a la quimioterapia, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, genera un beneficio de supervivencia de aproximadamente 15,7 meses, en comparación con Trastuzumab y Docetaxel, y de más de 2 años respecto a quimioterapia sola si lo comparamos con los resultados de la revisión sistemática de Mendes et al. (2015).

¹Resolución ANMAT N° 2473/2013y N° 3631/2013

A pesar del innegable impacto en la supervivencia global, en un grupo de pacientes con una baja esperanza de vida, diversas evaluaciones económicas llevadas a cabo por agencias regulatorias de Canadá, Inglaterra y Estados Unidos [10,11,12] arribaron a la conclusión que Pertuzumab no sería una estrategia costo-efectiva considerando el beneficio clínico, los precios de comercialización del medicamento y umbrales de decisión en los respectivos países e incluso formaría parte del grupo de tecnologías clínicamente eficaces pero potencialmente no rentables en esquemas de precios nulos.

El presente estudio tiene el objetivo de evaluar la relación de costo-efectividad de la utilización de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en el tratamiento del cáncer de mama metastásico desde la perspectiva del sistema público de salud en Argentina.

TABLA 1. RESUMEN DEL MODELO UTILIZADO EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Indicación	Cohorte hipotética de pacientes Mujeres con cáncer de mama metastásico y HER2 positivo que no habían recibido tratamiento hormonal previamente y edad promedio de 47 años.
Tipo de Análisis	Costo Efectividad /Costo Utilidad
Tipo de Modelo	Modelo de Markov de Supervivencia
Comparador	Trastuzumab y Docetaxel
Horizonte Temporal	10 años, ciclos mensuales
Perspectiva	Sistema Público de Salud
Costo de Pertuzumab	Pertuzumab 420 mg - Frasco ampolla. Caso Base : \$60.691,48- PBA: \$60.256,53
Costo de Trastuzumab y Docetaxel	Trastuzumab 440 mg Caso Base : \$43.364,92- PBA: \$43.054,14 Docetaxel 80 mg Caso Base : \$1.543,95 - PBA: \$234,00
Costo de terapias posprogresión	Trastuzumab Emtansina 160 mg: Caso Base : \$65.383,59- PBAest.: \$64.908,87 Lapatinib 250 mg - Envase por 140 unid.: Caso Base \$32.010,07– PBA: \$33.783,03 Capecitabina 500 mg-Envase por 120 unid.: Caso Base \$1.831,97– PBA: \$1.440,00
Estructura del Modelo	Modelo de Markov con 4 estados: enfermedad estable, progresión de la enfermedad, cuidados paliativos y muerte.
Fuente de parámetros claves	Las probabilidades de transición y utilidades de los estados de salud, se derivan de los ensayos clínicos Cleopatra, Emilia, estudios observacionales y análisis de costo-efectividad previos. Las curvas de supervivencia libre de progresión se estimaron mediante distribuciones log-logistic y distribuciones weibull en supervivencia global. Las tasas de mortalidad por otras causas se derivan de las estadísticas vitales del Ministerio de Salud.

2. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La información sobre eficacia utilizada en la presente evaluación económica se obtuvo de la revisión sistemática de la evidencia, disponible en la "Guía de Práctica Clínica para Cáncer de Mama Avanzado: Terapia Anti-Her2neu" del Instituto Nacional del Cáncer (Díaz C, Ismael J, Pesce V; 2015), a continuación se detallaran las principales conclusiones.

El ensayo clínico de fase II, multicéntrico, abierto y no controlado de Baselga y col (2010) evaluó la eficacia de la utilización de Pertuzumab, en combinación con Trastuzumab y Docetaxel, en 66 pacientes de 5 países con enfermedad medible, poli-tratadas (incluyendo una terapia anit-HER2 entre ellas), demostrando mejoras en tasas de respuesta objetivas con perfiles de toxicidad aceptables.

Posteriormente, el ensayo de fase III CLEOPATRA del mismo autor (Baselga, J. et al., 2012), con una adecuada calidad metodológica (randomizado, doble ciego y controlado) y un total de 808 pacientes en seguimiento de 25 países, demostró ventajas en SLP, con una diferencia mediana de 6,1 meses (HR 0,62; IC 95% 0,51 – 0,75), y SVG que, no obstante a la inmadurez de los datos, el beneficio fue estadísticamente significativo (HR 0,66 IC 95% 0,52 a 0,84) en favor de la triple combinación.

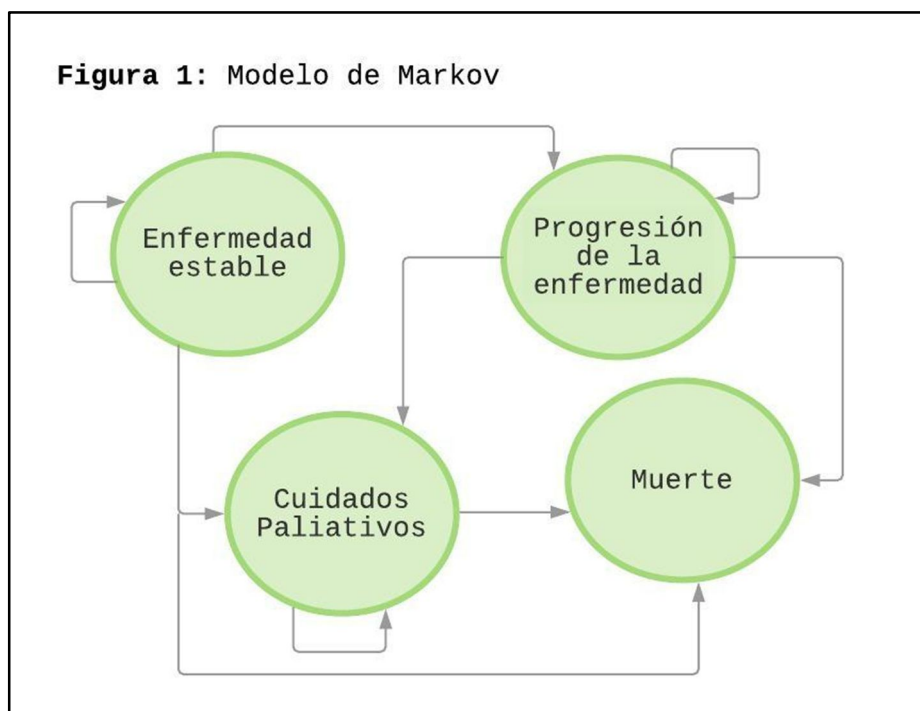
Los beneficios en SVG fueron confirmados en el año 2015 cuando se publicaron los resultados finales del estudio Cleopatra, tras un seguimiento de 50 meses (Swain et al., 2015), con una mediana de SVG de 40,8 meses en la rama placebo y 56,5 meses en la rama Pertuzumab, es decir una diferencia de medianas de 15,7 meses (HR= 0,68; IC 95% 0,56 - 0,84; p= 0,0002). En ambos estudios, los eventos adversos (EAs) más comunes fueron de grado 1 o 2, se produjeron durante la administración de Docetaxel y disminuyeron luego de la interrupción. La tasa de disfunción ventricular izquierda fue algo menor en el grupo de pacientes que recibió Pertuzumab que en el grupo control 6,6 % [27 de 408] versus 8,6 % [34 de 396] y también se resolvió luego de interrumpir el tratamiento. En ambos grupos, el mayor número de muertes tuvieron como causa la progresión de la enfermedad y similares tasas de fallecimiento por neutropenia febril (1,7 % en Pertuzumab vs 1,5 % en el grupo control).

3. METODOLOGÍA

Se procedió a diseñar un modelo de Markov con tres estados que simulan el tiempo hasta la progresión del tumor, en cada línea de tratamiento, y el tiempo hasta la muerte en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no habían recibido tratamiento hormonal previamente.

Para cada rama del modelo, se compararon los beneficios clínicos, medidos en años de vida, años de vida ajustados por calidad (AVAC) y costos asociados.

La cohorte hipotética de pacientes estuvo conformada por 10.000 pacientes, con características basales similares a los observados en los ensayos clínicos, que transitaron durante ciclos mensuales en un horizonte temporal de diez años.



El algoritmo terapéutico utilizado en el modelo para la primera línea del tratamiento del cáncer de mama metastásico, se corresponde con el ensayo cleopatra y, luego de la progresión de la enfermedad, con las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica en Terapias Anti-Her2neu del Instituto Nacional del Cáncer.

De esta manera, cada brazo del estudio inicia el tratamiento con una primera dosis de carga y continúa, hasta progresión o efectos tóxicos inaceptables, con dosis de mantenimiento, según se detalla a continuación:

- A. Pertuzumab (Dosis de Carga: 840 mg– Mantenimiento: 420 mg) Trastuzumab(Dosis de Carga: 8 mg/ mt2 – Mantenimiento : 6 mg/mt2) y Docetaxel (75 mg/mt2), cada 21 días.
- B. Trastuzumab (Dosis de Carga: 8 mg/ mt2 – Mantenimiento: 6 mg/mt2) y Docetaxel (75 a 100 mg/mt2), cada 21 días.

Luego de la progresión de la enfermedad los pacientes pueden recibir las siguientes terapias adicionales:

- A. Trastuzumabemtansina (3,6 mg/mt2) cada 21 días.
- B. Capecitabina(2000 mg/mt2/día 1 a 14) y Lapatinib(1250 mg/mt2 por día) cada 21 días.

En nuestro modelo no se consideran las variaciones en la dosis de Docetaxel ante la presencia de efectos tóxicos y los pacientes de ambos grupos pueden optar por no recibir ningún tratamiento posterior luego de la progresión de la enfermedad.

3.1 PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN

Las probabilidades de transición, en cada ciclo del modelo, se calcularon utilizando los datos de las gráficas de las curvas de Kaplan-Meier, publicadas en el ensayo Cleopatra, que se extrajeron mediante el uso de una herramienta de digitalización grafica validada (WebPlotDigitizer versión 4.1; AnkitRohatgi, Austin, EEUU).

Con los datos obtenidos y siguiendo los artículos de Paul Tappenden et al. (2006) y Mario J. N. M. Ouwers et al. (2010), se realizaron diversas estimaciones paramétricas de las curvas de supervivencia recomendadas en la literatura (weibull, log-logistic y Gompertz) y se procedió a seleccionar la distribución que minimiza los errores con los datos reales para finalmente calibrar los parámetros del modelo utilizando la herramienta plot.ly (2012, Plotly, Montreal, Canada).

De esta manera, las curvas de supervivencia libre de progresión se estimaron por las distribuciones Log-Logistic y la supervivencia global por distribuciones Weibull, que se observan en las gráficas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 2. Riesgo de Progresión	Ensayos Clínicos	Valor Estimado	Distribución	Ref.
SLP Mediana en Primera Línea			Log-Logistic (escala; forma)	
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	18,5 meses	19,40 meses	$S(t)_i \sim L_{log}(0.021; 1.302)$	5
Trastuzumab + Docetaxel	12,4 meses	12,20 meses	$S(t)_c \sim L_{log}(0.031; 1.387)$	5
Hazard Ratio (HR)	0.68 (95% IC, 0.58- 0.80)		$HR \sim LogN(-0.3857; 0.820)$	5
SLP Mediana en Segunda y Tercera Línea			$S(t) \sim exp(\lambda)$; λ =hazard rate	
TDM1	9,6 meses	9.6 meses	$S(t) \sim exp(0,072)$	7
Lapatinib + Capecitabina	6,4 meses	6 meses	$S(t) \sim exp(0,112)$	7

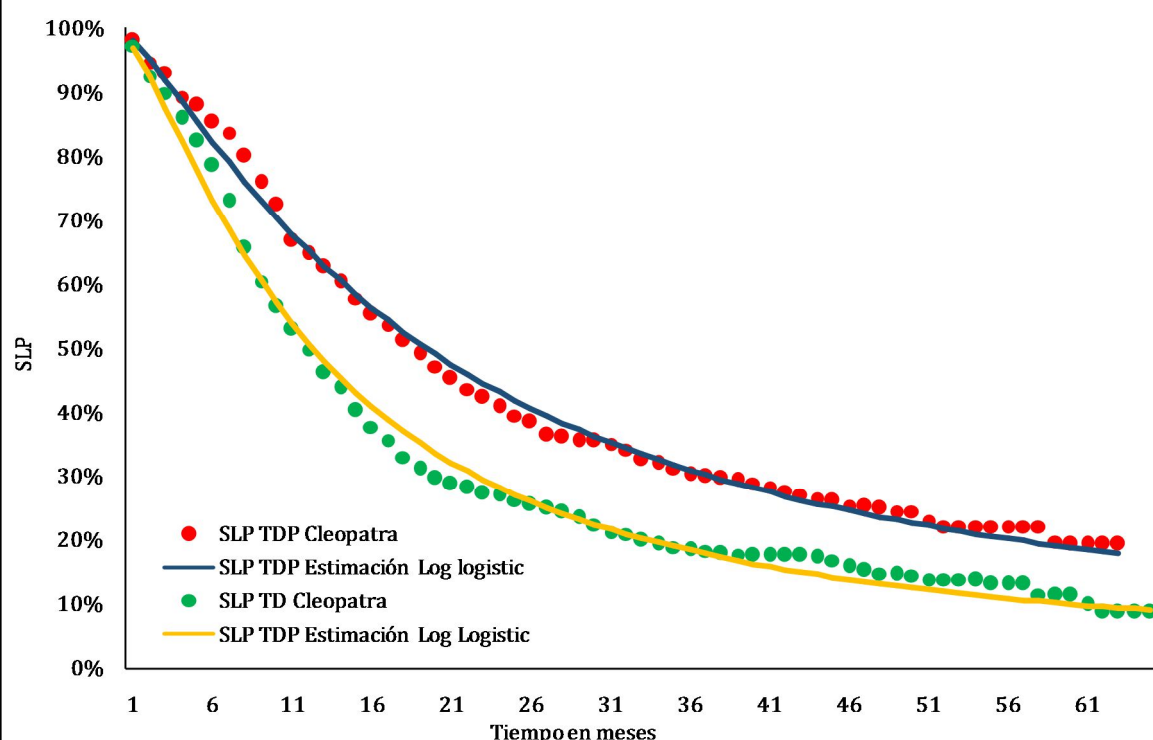
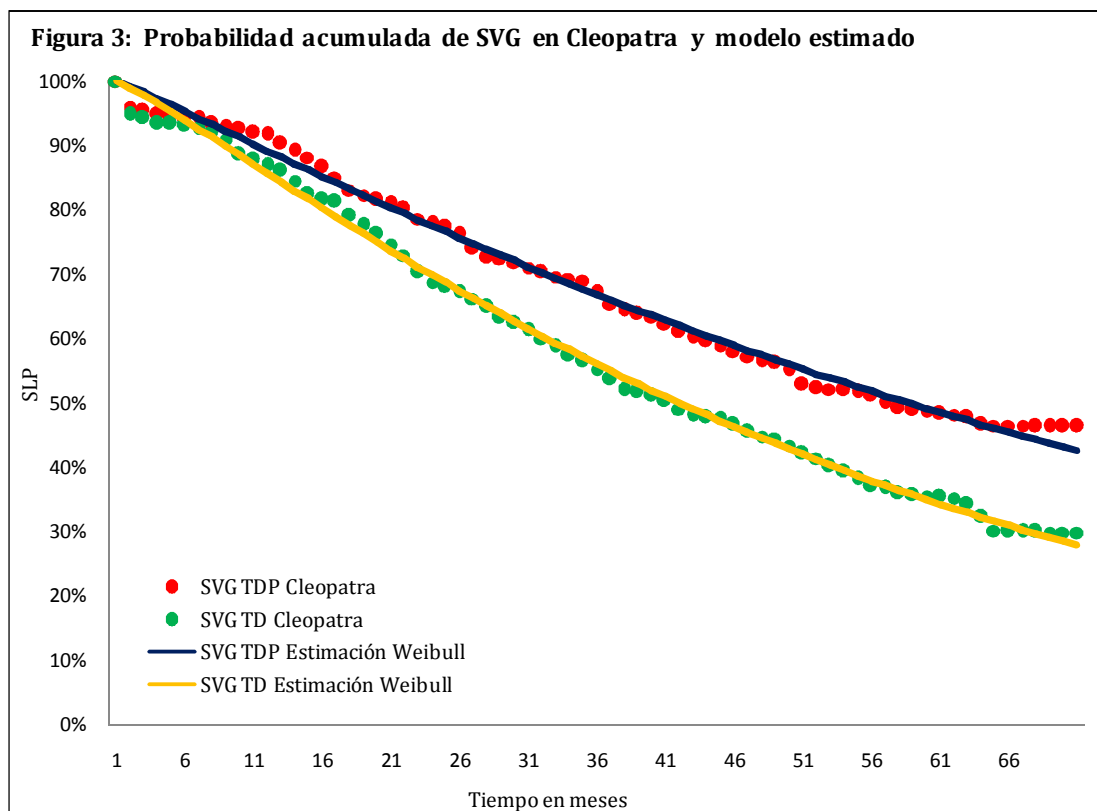
Figura 2: Probabilidad acumulada de SLP en Cleopatra y en el modelo


Tabla 3. Riesgo de Muerte	Ensayos Clínicos	Valor Estimado	Distribución	Ref.
Mediana de Supervivencia Global			<i>Weibull (escala; forma)</i>	
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	56.5 meses	57.74 meses	$S(t)_i \sim Weibull(0.008; 1.088)$	5
Trastuzumab + Docetaxel	40.8 meses	41.03 meses	$S(t)_c \sim Weibull(0.010; 1.143)$	5
Hazard Ratio (HR)	0.68 (95% IC, 0.56- 0.84)		$HR \sim LogN(-0.3857; 0.1034)$	5

Ambas estimaciones resultaron consistentes con los datos del ensayo clínico Cleopatra, obteniendo tasas de riesgo de muerte por cáncer de mama monótonas crecientes y tasas de riesgo de progresión que crecen hasta un máximo y luego decrecen para valores grandes del tiempo de seguimiento, dicho comportamiento riesgo se pueden observar por los parámetros de forma de las respectivas distribuciones.

El modelo predice una supervivencia libre de progresión media de 22 meses en el grupo TD y 33 meses en el grupo TDP que coincide con los valores calculados en la evaluación de tecnologías sanitarios de NICE ID523 (21,8 meses vs 33,6 meses) [10].



Las probabilidades de permanecer en las líneas de tratamiento posteriores se calcularon a partir de la estimación de una función exponencial que incorpora la mediana de la supervivencia libre de progresión y el hazard ratio, reportados en el ensayo clínico Emilia.

La proporción de pacientes que recibieron terapias adicionales después de la progresión de la enfermedad se deriva de estudios observacionales y recomendaciones de expertos que informaron sobre la distribución de opciones de terapia de segunda y tercera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado.

La probabilidad de muerte por otras causas se estimó a partir del promedio de las tasas brutas de mortalidad en mujeres para el periodo 2015-2017 publicadas por la Dirección de Estadísticas e Información en Salud, del Ministerio de Salud de La Nación. En el modelo se realizó el supuesto que las mujeres que fallecen en el estado "enfermedad estable" corresponden a muertes por otras causas mientras que en el estado de "progresión de la enfermedad" las muertes pueden ser por cáncer de mama u otras.

Tabla 4. Tasas Brutas de Mortalidad Otras Causas Mujeres año 2015				
Grupo de Edad	Muertes	Muertes Cáncer de Mama	Población	TBM*
0-4	3797	0	1827828	2,08
5 a 14	621	0	3446064	0,18
15 a 24	1612	2	3504212	0,46
25 a 34	2094	88	3263808	0,61
35 a 44	3816	347	2938750	1,18
45 a 54	7155	768	2307061	2,77
55 a 64	14925	1183	1985308	6,92
65 a 74	25548	1342	1471510	16,45
75 y mas	101082	2225	1256079	78,70
Sin especificar	610	15		
Total	161260	5970	22000620	7,06
Fuente: Estimaciones y proyecciones elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. INDEC y Estadísticas vitales. Dirección de Estadística e Información en Salud. Ministerio de Salud de La Nación				

3.2 COSTOS Y UTILIDADES

En la evaluación económica se incluyen únicamente los costos directos de los medicamentos utilizados en el esquema terapéutico del modelo y, que para el caso base, fueron estimados según la metodología propuesta por el Banco de Drogas del Ministerio de Salud de La Nación:

$$\mu_j = \frac{pvp_j * 1,21 * \theta}{1,7545}$$

Siendo:

pvp_j: promedio de precios de venta al público publicados por la Anmat para el medicamento j

θ: coeficiente de concentración en la comercialización del medicamento j

Los precios estimados para el caso base resultaron coherentes con los valores de la licitación N° 56 del año 2017 del Banco de Drogas de la Provincia de Buenos Aires, con una variación promedio de 0,5 % entre ambos precios, excepto en la quimioterapia pero el análisis de sensibilidad demostró que dicha variación no tiene un impacto significativo en los resultados del modelo.

El modelo no contempla la reducción o aumento de 25 mg/mt2 en Docetaxel ante la presencia o ausencia de efectos tóxicos importantes, como disfunción hepática. Tampoco se incorporan otros costos derivados de la atención como consultas médicas, cuidado de soporte, realización de tomografías computarizadas para evaluar progresión o administración y preparación de fármacos.

Tabla 5. Costos					
Genérico	Presentación	PVP ANMAT ¹	Ofe – ² rentes	Precios ³ Línea Base	Licitación PBA N° 56/17
Trastuzumab 440 mg	Frasco Ampolla	\$88.562,16	1	\$43.364,92	\$43.054,14
Docetaxel 80 mg	Frasco Ampolla	\$14.924,84	16	\$1.543,95	\$234,00
Pertuzumab 420 mg	Frasco Ampolla	\$123.947,39	1	\$60.691,48	\$60.256,53
TDM1 160 mg	Frasco Ampolla	\$133.529,87	1	\$65.383,59	\$64.908,87 ⁴
Lapatinib 250 mg	Frasco por 140 unid.	\$65.372,68	1	\$32.010,07	\$33.783,03
Capecitabina 500 mg	Blister por 120 unid.	\$17.709,07	19	\$1.831,97	\$1.440,00
1) Promedio de Precios de Venta al Público publicados en el VADEME de ANMAT para el mes de Abril/2018 .Disponible en : https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul 2) Cantidad de Oferentes para el genérico y presentación disponible en VADEME ANMAT 3) Precio Calculado según metodología del Banco de Drogas Oncológicas del Ministerio de Salud de La Nación 4) Medicamento no incluido en la licitación. El precio esperado se estima utilizando la diferencia porcentual de Trastuzumab y Pertuzumab entre precio promedio ANMAT vs precio licitación 56/17					

Las utilidades asociadas a cada estado de salud se obtuvieron de distintos estudios de costo-efectividad, que analizan la utilización de Pertuzumab y Trastuzumab en el tratamiento cáncer de mama[11,13] y la pérdida de utilidad por mayor toxicidad se incorporó mediante una penalización por única vez.

Las utilidades asociadas a cada estado son iguales para ambos grupos dado que, según se reporta en el ensayo Cleopatra, la calidad de vida no difirió entre los mismos. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2, se produjeron durante la administración de Docetaxel y disminuyeron luego de su interrupción.

Tabla 6. Utilidades	Valor	Distribución	Ref.
Enfermedad Estable	0,65 (0,50 – 0,80)	$LogN(-0.43; 0.1199)$	11
Progresión de la Enfermedad	0,29 (0,16 a 0.41)	$LogN(-1.24, 0.24)$	11
Cuidados Paliativos	0,48	$\beta(24; 26)$	11
Pérdida de utilidad por mayor toxicidad	0,28	$\beta(14; 36)$	11

El grupo de revisión de NICE utiliza valores de utilidad, calculados mediante el modelo de métodos mixtos de Lloyd et al (2006), que se asemejan a los límites superiores de los intervalos de confianza que figuran en la tabla 6 y el efecto de dicha variación se incorpora en el análisis de sensibilidad.

Finalmente, los resultados medidos en AVAC y los costos se descontaron utilizando una tasa del 3% anual.

3.3 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizaron análisis de sensibilidad unidireccionales mediante la variación de los parámetros de los siguientes parámetros de entrada: costos de los diferentes medicamentos, utilidad del estado libre de progresión, utilidad del estado “enfermedad estable”, utilidad estado “progresión de la enfermedad” y tasa de descuento.

A los fines de evaluar los resultados de costo-efectividad en un escenario de precios de compra reales de medicamentos, se utilizaron los costos de adquisición del Ministerio de Salud de la Provincia de Bs. As. según Licitación Pública N° 56 del año 2017. Dado que Trastuzumab Emtansina no forma parte del VADEMECUM de la Bs. As, el costo esperado se estimó utilizando la diferencia porcentual entre precio promedio ANMAT y el precio en la licitación 56/17 para Trastuzumab y Pertuzumab considerando que las drogas comparten similares características de comercialización en el mercado: innovaciones de terapias monoclonales, utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, de alto costo y patentes internacionales perteneciente al mismo laboratorio.

Por último, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico cambiando todos los parámetros del modelo al mismo tiempo. Para este propósito, se realizó una simulación de Monte Carlo con 1000 iteraciones de los parámetros de entrada, según las distribuciones de probabilidad definidas y se construyeron diagramas de dispersión de coste-efectividad y curvas de aceptabilidad a partir de los resultados obtenidos.

4. RESULTADOS

Los beneficios clínicos, medidos en términos de supervivencia global y sobrevida libre de progresión, simulados en el modelo fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos y estudios de costo-efectividad disponibles a la fecha.

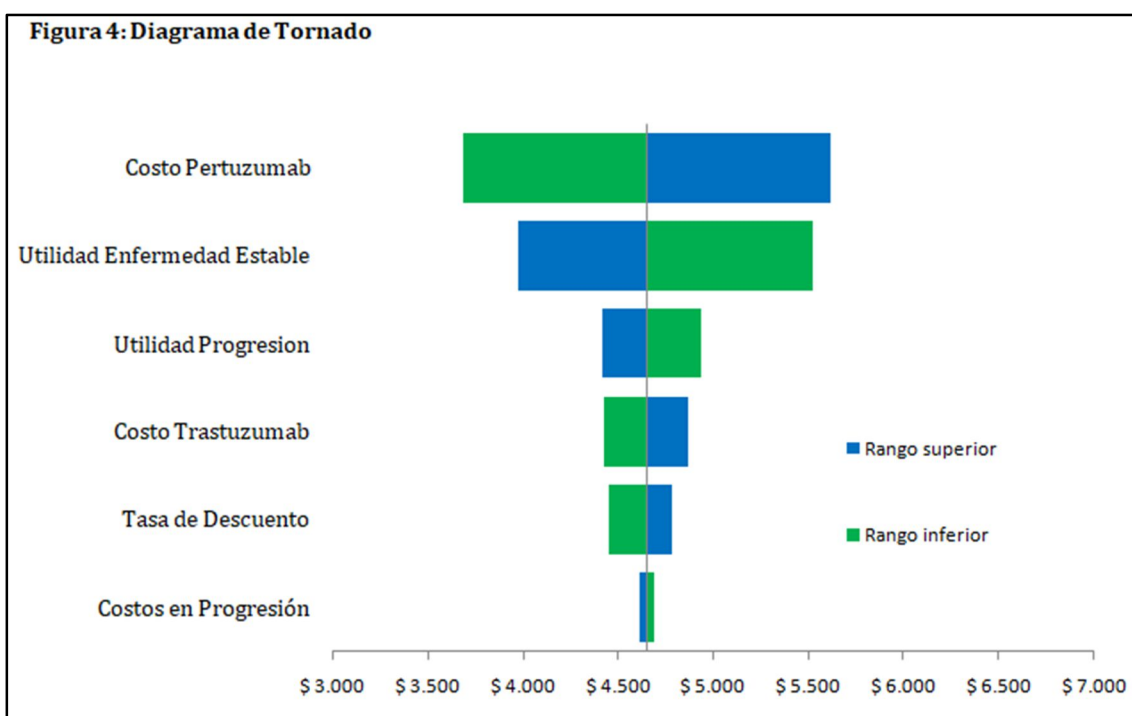
Como se puede observar en la Tabla 7, la utilización de pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico Her2+ genera un aumento en la media de la esperanza de vida mayor a 16 meses en comparación con Trastuzumab y Docetaxel.

En el caso base, el diferencial de la esperanza de vida ajustada por calidad fue de 0,749 AVAC, con un costo adicional de \$3.482.401, lo que significa una razón de costo efectividad incremental de \$4.651.0912(US\$ 272.312) por AVAC.

² Equivalencias en dólares realizadas utilizando el promedio del tipo de cambio de referencia publicado por el Banco Central de la República Argentina para el segundo semestre del año 2017, disponible en : http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipos_de_cambios.asp

Tabla 7: Resultados en caso base y análisis de sensibilidad univariante						
Estrategia	Costos	Δ Costo	Años de Vida	Efectividad (AVAC)	Δ AVAC	RCEI por AVAC
Análisis Caso Base						
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	\$7.055.115	\$3.482.401	5,820	2,461	0,749	\$4.651.091
Trastuzumab + Docetaxel	\$3.572.714		4,454	1,712		
Análisis de Sensibilidad Univariante Y Multivariante						
Pertuzumab al 75 %		\$2.760.125			0,749	\$3.686.421
Pertuzumab al 50 %		\$2.037.850			0,749	\$2.721.750
Pertuzumab al 25 %		\$1.315.574			0,749	\$1.757.080
Precios Licitación PBA N° 56/17		\$3.421.705			0,749	\$4.570.026
Tasa Desc. 5 %		\$3.272.272			0,683	\$4.788.504
Tasa Desc. 0 %		\$3.844.841			0,863	\$4.454.161
Utilidad Enfermedad Estable: 0,51		\$3.482.401			0,631	\$5.521.162
Utilidad Enfermedad Estable: 0,80		\$3.482.401			0,875	\$3.979.221
Utilidades NICE : E.Estable 0,7827, E. Progresa : 0,4964		\$3.482.401			0,929	\$3.748.790

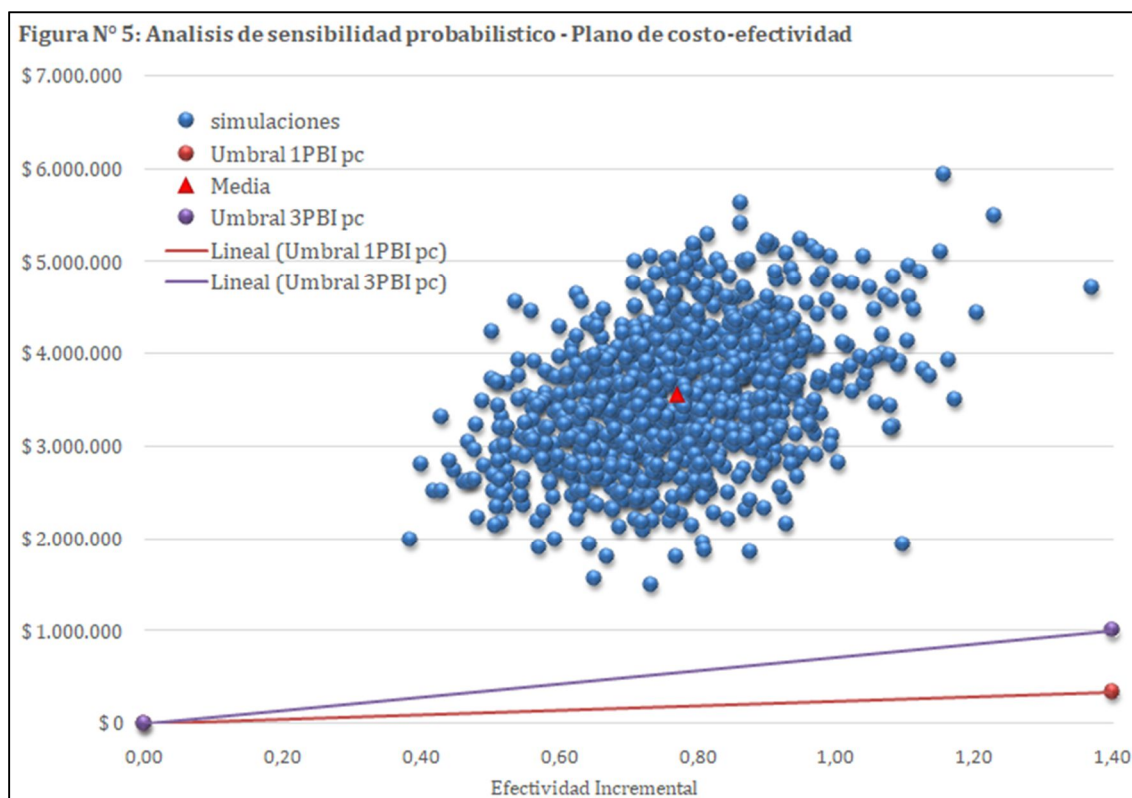
Los resultados de los análisis de sensibilidad sugieren que la utilidad del estado "enfermedad estable", el costo de Pertuzumab y Trastuzumab son los parámetros de mayor efecto en la variabilidad sobre relaciones costo-efectividad incremental, ver figura N° 4. Reducir el costo de Pertuzumab en un 25%, 50% y 75% resultaría en \$3.686.421, \$ 2.721.750 y \$ 1.757.080 por AVAC adicional ganado, respectivamente.



La Organización Mundial de La Salud (OMS) (2001) estableció criterios para la comparación de los ratios de costo-efectividad incrementales, para países con escasa experiencia en estudios de costo-efectividad, que estipula que una estrategia sanitaria es considerada altamente costo-efectiva si el costo por AVAC adicional es menor al PIB per cápita de dicho país, sólo costo-efectiva si se encuentra comprendida entre 1 a 3 veces el PIB per cápita, y será considerada no costo-efectiva si tal ratio es mayor a 3 veces el PIB per cápita.

Considerando el criterio de la OMS y el PBI per cápita para Argentina para el año 2017 de \$ 239.7223 (US\$ 14.035), el análisis de sensibilidad probabilístico demostró una oportunidad 0% para que Pertuzumab sea considerada una estrategia costo-efectiva a los precios estimados en el caso base (RCEI US\$ 272.312 y precio de Pertuzumab US\$ 3553). Este resultado también es válido en un escenario de precios de adquisición más reales, como los de la Licitación N° 56 / 2017 de la Provincia de Buenos Aires (RCEI US\$ 267.566 y precio de Pertuzumab US\$ 3528).

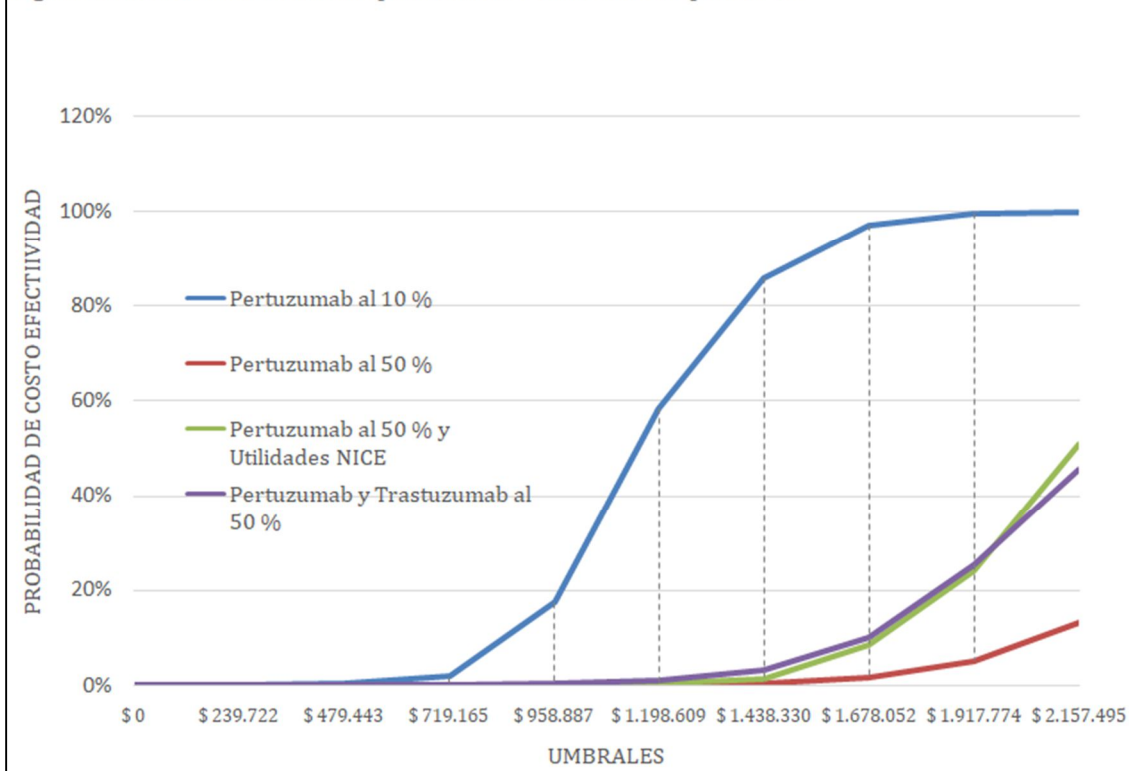
³Estimación a partir de la información publicada por INDEC para el Producto Interno Bruto, por categoría de tabulación a precios de corrientes año 2017; disponible en https://www.indec.gob.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=3&id_tema_2=9&id_tema_3=47



Pertuzumab se encuentra entre las tecnologías sanitarias clínicamente eficaces que incluso a precio cero pueden no ser rentables en los umbrales de costos efectividad recomendados por la OMS [16]. Esta situación se puede observar en las curvas de aceptabilidad que surgen de diferentes análisis de sensibilidad probabilísticos con escenarios de descuentos de precios que van desde el 50 al 90 %, ver figura N° 6.

A modo de ejemplo, si el precio de Pertuzumab disminuye un 90% la probabilidad que la razón de costo efectividad sea menor a 3 PBI per cápita es del 0 % y menor a 4 PBI per cápita de apenas el 2 %.

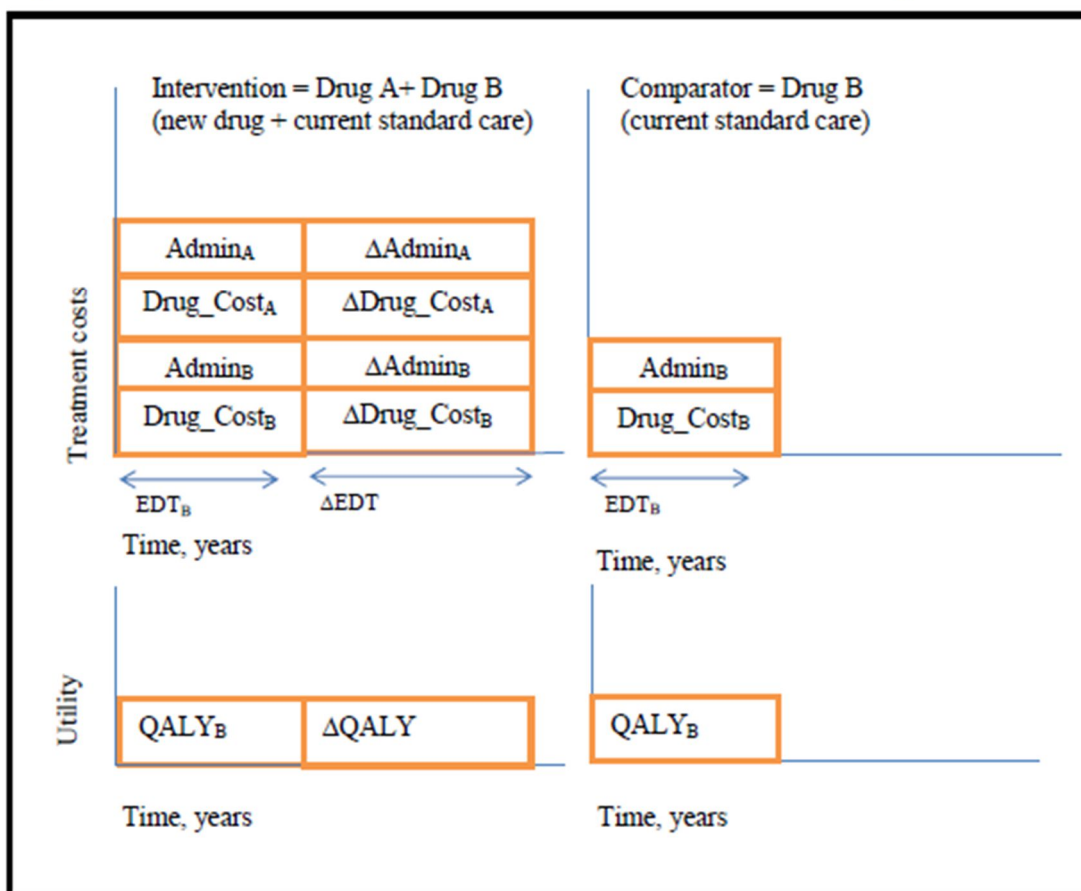
Figura 6: Analisis de sensibilidad probabilistico -curvas de aceptabilidad



Los motivos por los cuales una tecnología no sería rentable, en un contexto de precios nulos, son estudiados en el informe de la unidad de apoyo de NICE, "Assessing technologies that are not cost-effective at a zero price" (Davis S., 2014). Un escenario posible que aborda el informe consiste en una tecnología A, que es administrada junto a un estándar de cuidado B, presenta ganancias en AVAC, derivadas de retrasar la progresión de la enfermedad, menores al aumento en costos producto de la administración del estándar durante el periodo adicional de supervivencia libre de progresión (ver figura 7).

En el caso particular de Pertuzumab, en los apartados 2 y 3, se ha demostrado que cuando se incorpora al tratamiento del cáncer de mama metastásico, con Trastuzumab y Docetaxel, tiene el efecto de aumentar la supervivencia libre de progresión, estimada en 6,1 meses la diferencia mediana y en 11 meses la diferencia media, con una variación en el costo promedio del tratamiento de primera línea de \$ 760.867, según precios de la tabla 5 para trastuzumab y Docetaxel y valor 0 para pertuzumab. De forma tal que si simplificamos el modelo suponiendo que no existen diferencias en la supervivencia luego de la progresión y que tampoco existen diferencias significativas en los costos de las terapias de segunda línea, el valor de utilidad para el estado libre de progresión debería ser mayor a 0,87 para que Pertuzumab sea rentable en un umbral de disposición a pagar de 4 PBI per cápita. A similares conclusiones arriba Davis. S (2014), cuando afirma que la estrategia sería costo –efectiva solo si el valor de utilidad del estado libre de progresión sería mayor a 0,9 en umbral de disposición a pagar £ 30,000 por AVAC.

Figura N° 7: SLP adicional con aumento en consumo de Trastuzumab y Docetaxel



Davis S. (2014). Assessing technologies that are not cost-effective at a zero price. University of Sheffield. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509/documents/committee-papers-2>

Es importante destacar que Pertuzumab forma parte del listado de drogas de alto costo financiadas por el Fondo Nacional para Drogas Oncológicas del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Las conclusiones de la guía de NICE afirman que Pertuzumab, aun siendo una tecnología no costo-efectiva, para la comunidad médica y de pacientes, se ha convertido en el estándar de tratamiento para el cáncer de mama metastásico o recurrente localmente irresecable y la decisión de desinversión tendría un fuerte impacto sobre pacientes, sus familias y la sociedad en general. Por esta razón, el comité de NICE, considero que teniendo en cuenta el acuerdo de acceso comercial, presentado por el laboratorio, y los beneficios sin precedentes en la supervivencia en pacientes con una baja expectativa de vida, el nuevo ratio de costo-efectividad proporcionaría un uso aceptable de los recursos del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra.

5. DISCUSIÓN

La inclusión de Pertuzumab al tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2-positivo tiene como resultado un aumento significativo en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en una población que, previo a la aparición de las terapias dirigidas anti-her2, tenía una esperanza de vida de 18 meses.

El ensayo Cleopatra (Swain et al. 2015) informó una mediana de supervivencia global de 56,5 meses para el grupo de pacientes, con cáncer de mama metastásico Her2+, que recibieron Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel como primera línea de tratamiento. Este resultado representa un beneficio en supervivencia de 15,7 meses en comparación con el grupo de pacientes que recibió Trastuzumab, Docetaxel y placebo y de más de 2 años en comparación con la quimioterapia sola.

Sin embargo, desde una perspectiva del financiador en el sistema público de salud, a los precios de comercialización actuales y umbrales de decisión recomendados por la OMS, Pertuzumab tiene una probabilidad nula de ser una estrategia costo-efectiva en comparación con el tratamiento de primera línea habitual, siendo el ratio de costo efectividad de \$4.651.091 por AVAC ganado adicional. Estos resultados coinciden con las conclusiones de diversos estudios de costo-efectividad que establecen que la combinación de Pertuzumab tiene un 0% de ser una estrategia costo-efectiva en umbrales habituales, incluso en escenarios de precios nulos [16].

La razón principal, por la cual Pertuzumab no sería una estrategia rentable en un contexto de precios nulos, consiste en que al aumentar la supervivencia libre de progresión aumenta el costo del consumo de Trastuzumab, tecnología sanitaria de alto costo patentada por el mismo laboratorio, en una proporción mayor a la ganancia en AVAC a los umbrales recomendados por la OMS. Según los resultados del caso base el costo promedio por paciente aumenta en \$3.482.401 y la participación relativa del laboratorio en el costo total permanece relativamente constante (94 % en TD vs 96 % en TDP).

Por último, la experiencia del Fondo Nacional de Drogas Oncológicas del Reino Unido pone en evidencia que los análisis de costo efectividad no necesariamente tienen carácter vinculante, sobre la decisión de cobertura y financiación de tecnologías de alto costo y clínicamente eficaces en contextos de final de vida, siendo de suma importancia instrumentar metodologías explícitas de decisión que garanticen el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos contra el cáncer bajo acuerdos comerciales de precios responsables y la evaluación de efectividad en un escenario de vida real.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz C, Ismael J, Pesce V; Cáncer de Mama Avanzado: Terapia Anti-Her2Neu- Guía de Práctica Clínica. Instituto Nacional del Cáncer.2014; 1:77
2. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. Phase II trial of Pertuzumab and Trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive metastatic breast cancer that progressed during prior Trastuzumab therapy. *J ClinOncol.* 2010 Mar 1;28(7):1138- 44. PMID: 20124182
3. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19. PMID: 22149875
4. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May; 14(6):461-71. PMID: 23602601
5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: Pertuzumab,Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-positivemetastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372:724-734,2015
6. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Nov; 142(1):89-99. PMID: 24129974
7. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumabemtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2442. PMID: 23020162
8. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, Althaus B, Guardino E, Miles D. Patient-Reported Outcomes From EMILIA, a Randomized Phase 3 Study of TrastuzumabEmtansine (T-DM1) Versus Capecitabine and Lapatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer.*Cancer.* 2014 Mar 1;120(5):642-51. PMID: 24222194
9. National Institute for Health and Care Excellence, 2017. Appraisal committee meeting 3, Pertuzumab in combination with Trastuzumab for treating HER2- positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. NICE, (February).

10. National Institute for Health and Care Excellence, 2017. Appraisal committee meeting 4, Pertuzumab in combination with Trastuzumab for treating HER2- positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer.NICE, (May).
11. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J ClinOncol 2015; 34: 902–909.
12. pCODR Final Economic Guidance Report Pertuzumab (Ibrance) for Metastatic Breast Cancer - Pan Canadian Oncology Drug Review; 2013
13. Attard C.L., Pepper A.N. , Brown S.T., Tompson M.F., Turesson P, Yunger S., Dent S., Paterson A., Wells G. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvantpertuzumab and Trastuzumab therapy por locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. Jornal of Medical Economics 2014; 1-16.
14. Tappenden P., Chilcott J., Ward S., Eggington S., Hind D., Hummel S. Methodological issues in the economic analysisof cancer treatments.European Journal of Cancer 2006, 42: 2867-2875
15. Ouwens M. ,Philipsa Z. and Jansenb J.. Network meta-analysis of parametric survival curves, Research Synthesis Methods 2010, 1 : 258—271
16. Davis S., Assessing technologies that are not cost-effective at a zero Price. NICE Decision Support Unit 2014, 1-33.

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**