



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-2022-LC- MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS:

Análisis de costo efectividad para
Pertuzumab (420mg/ 14mL), en combinación
con Trastuzumab y Docetaxel para el
tratamiento de pacientes con cáncer de
mama HER2 positivo metastásico que no han
recibido previamente terapia anti-HER2 o
quimioterapia para la enfermedad
metastásica.

Lima, enero 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM**



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –URM.

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Análisis de costo efectividad para pertuzumab (420mg/ 14mL), en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no han recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria N.º 002 - 2022 - LC - medicamentos oncológicos. Lima, enero de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE ABREVIATURAS.....	4
PRESENTACIÓN	5
I. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	5
1.1. Presentación del problema de decisión	5
1.2. Perspectiva de la evaluación	6
1.3. Horizonte temporal de la evaluación.....	6
1.4. Metodología de evaluación económica.....	6
1.5. Fuente de información para la evidencia clínica	6
1.6. Fuente de información para los precios de los medicamentos.....	7
II. ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD.....	8
2.1. Eficacia de los medicamentos bajo evaluación.....	8
2.2. Costo de tratamiento con los medicamentos bajo evaluación.....	8
2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad.....	9
La Razón de Costo Efectividad Incremental.....	9
El plano de costo efectividad.....	9
Aproximación de los resultados por calidad de vida	10
III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	11
3.1. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida.....	11
3.2. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI	12
3.3. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI	14
IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD.....	15
V. EVIDENCIA COMPARADA.....	16
VI. CONCLUSIONES	23
VII. LIMITACIONES	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
IX. ANEXOS.....	27
ANEXO 1: Herramientas para el análisis de costo efectividad en salud.....	27
i. La Ratio de Costo Efectividad Incremental.....	27
ii. El plano de costo efectividad.....	28
iii. Los Beneficios Netos Incrementales	29
iv. La Curva de Aceptabilidad	31



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

La presente Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado de la abreviatura
ACE	Análisis de Costo Efectividad.
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad (<i>Quality Adjusted Life Years, QALY</i>).
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad (<i>Disability Adjusted Life Years, DALY</i>).
AVG	Años de Vida Ganados (<i>Life Years Gained, LYG</i>).
BNI	Beneficios Netos Incrementales (<i>Incremental Net Benefit, INB</i>).
CE	Costo Efectividad.
CENARES	Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud.
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados.
EETS	Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria.
EsSalud	Seguro Social de Salud del Perú.
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria.
HR	Hazard Ratio.
IC	Intervalo de Confianza.
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
IREN	Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas.
LI UCE	Límite Inferior del Umbral de Costo Efectividad.
LS UCE	Límite Superior del Umbral de Costo Efectividad.
PICO	P: población. I: intervención. C: comparador. O: <i>outcome</i> (resultados).
RCEI	Ratio de Costo Efectividad Incremental (<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER</i>).
RCEM	Ratio de Costo Efectividad Medio (<i>Average Cost Effectiveness Ratio, ACER</i>)
SEACE	Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado.
SG	Sobrevida Global (<i>Overall Survival, OS</i>).
SLP	Sobrevida Libre de Progresión (<i>Progression Free Survival, PSF</i>).
TS	Tecnología Sanitaria.
UCE	Umbral de Costo Efectividad.

PRESENTACIÓN

En el marco de la Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-2022, para el medicamento pertuzumab (420 mg/14 ml), en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no han recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica, se desarrolla el presente estudio de evaluación económica de tecnología sanitaria, cuyo objetivo principal es ofrecer información relevante como herramienta para la toma de decisión en la asignación eficiente de los recursos disponibles, basada en la mejor evidencia disponible.

I. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

En esta sección se presenta el problema de decisión clínica, la perspectiva de evaluación adoptada, el horizonte temporal del estudio, la metodología de evaluación económica que se emplea y las fuentes de información, tanto para la evidencia de los resultados clínicos, como los empleados para la obtención de los precios de cada uno de los medicamentos bajo evaluación.

1.1. Presentación del problema de decisión

Se utilizó la pregunta PICO elaborada en la evaluación de tecnología sanitaria N.º 002-2022, para reconocer los elementos a considerar en la evaluación económica.

(i) Población objetivo:

Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no han recibido previamente terapia anti HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

(ii) Tecnología sanitaria de interés (Intervención):

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel.

(iii) Tecnología sanitaria comparadora (Comparador):

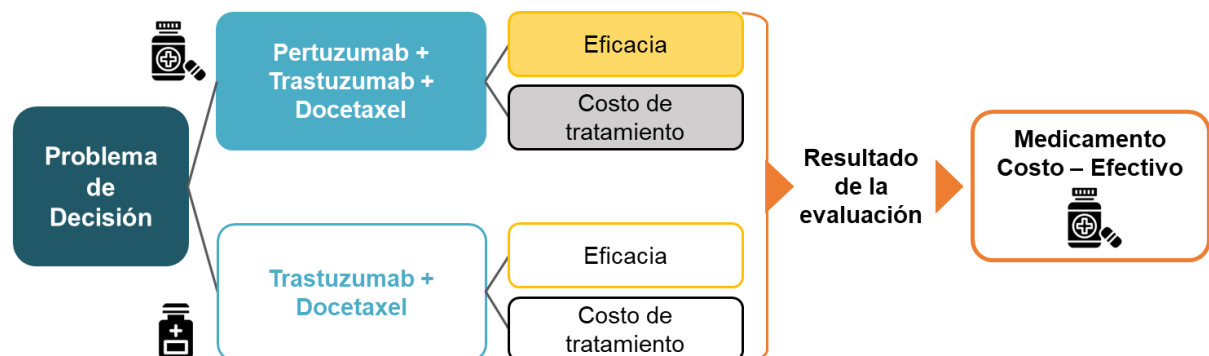
Trastuzumab + Docetaxel.

(iv) Resultado (Outcomes):

Sobrevida global (SG).

En base a los elementos identificados se plantea el siguiente esquema de evaluación:

Figura 1. Esquema de evaluación de costo efectividad para los medicamentos.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

Como se observa en la figura 1, el uso del Análisis de Costo Efectividad (ACE) permitirá determinar cuál de los esquemas de tratamiento combinado bajo evaluación representa una alternativa dominante o costo efectiva. Así, en la medida que el costo incremental por unidad de desenlace clínico ganado con la terapia de interés se posicione por debajo del umbral de costo efectividad, se podrá sostener que es una alternativa costo efectiva.

1.2. Perspectiva de la evaluación

La perspectiva del estudio permite determinar los tipos de costos a incluir en la evaluación, para este caso, la perspectiva elegida es la del sistema de salud público, acotada, específicamente, a los costos de adquisición de los medicamentos bajo evaluación.

1.3. Horizonte temporal de la evaluación

El horizonte temporal a considerar está determinado por el período de tiempo requerido para el cumplimiento de los 24 ciclos del tratamiento recomendado con la terapia de interés (aproximadamente 17.4 meses), y 15 ciclos con la terapia comparadora (aproximadamente 11.4 meses), según el ensayo clínico CLEOPATRA (Baselga et al., 2012).

1.4. Metodología de evaluación económica

La metodología aplicada en la evaluación económica de los medicamentos presentados es la del Análisis de Costo Efectividad (ACE), esta se desarrolla con el objetivo de generar evidencia económica que facilite la toma de decisión, a partir de determinar si los beneficios incrementales provistos por el fármaco de interés son suficientes para justificar sus costos incrementales y preferirlo sobre el medicamento comparador. El ACE que se desarrolla en las siguientes secciones se basa en la determinación de la Ratio de Costo Efectividad Incremental (RCEI); el análisis del plano de costo efectividad; el análisis de sensibilidad de los resultados; la estimación de los Beneficios Netos Incrementales (BNI) y la estimación de la curva de aceptabilidad, esto último para aquellos escenarios en donde exista alguna probabilidad de que el medicamento de interés pueda ser costo efectivo (para mayor detalle de las herramientas señaladas ver el Anexo 1). Adicionalmente, se desarrolla una aproximación para los resultados de la RCEI empleando indicadores de calidad de vida (AVAC), con el objetivo de evaluar el impacto potencial de emplear medidas de utilidad y, finalmente, para aquellos escenarios en donde el medicamento de interés no sea costo efectivo, se presenta una estimación de costos y precios máximos para lograrlo.

1.5. Fuente de información para la evidencia clínica

La evidencia de eficacia clínica que se considera en la presente evaluación es de fuente secundaria y proviene del ensayo clínico CLEOPATRA¹ (Swain et al., 2020).

Descripción del ensayo clínico

El estudio CLEOPATRA fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico y contó con 808 participantes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no recibieron previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica, los cuales fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir pertuzumab (420 mg por vía intravenosa) o placebo, en conjunto con trastuzumab (6 mg/kg una vez cada 3 semanas) y docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas), durante la fase de estudio. El tratamiento finalizó

¹ Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT00567190

cuando el investigador evaluó la progresión de la enfermedad, la toxicidad inmanejable o la terminación del estudio.

Resultados del ensayo clínico

Entre las principales medidas de resultados evaluadas por el ensayo se destacan la Sobrevida Global (SG) y la Sobrevida Libre de Progresión (SLP). Respecto a la SG, fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, los datos para su obtención fueron recopilados cada 18 semanas durante el período de seguimiento posterior al tratamiento hasta la muerte, la pérdida durante el seguimiento o la retirada del consentimiento; la mediana de SG en el grupo al que se le aplicó pertuzumab fue superior y ascendió a 57.1 meses (IC del 95%: 50 meses – 72 meses), mientras que en el grupo al que se le aplicó el placebo la mediana de SG fue de 40.8 (IC al 95%: 36 meses – 48 meses). Finalmente, respecto a la mediana de la SLP, en el grupo al que se aplicó pertuzumab fue de 18.7 meses (IC del 95%: 16.6 meses – 21.6 meses), mientras que en el grupo al que se le aplicó el placebo la mediana fue de 12.4 (IC del 95%: 10.4 meses – 13.5 meses).

1.6. Fuente de información para los precios de los medicamentos

La fuente de información principal para la obtención de los precios de los medicamentos fue el Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE) y se complementó con las bases disponibles de compras directas de medicamentos realizadas por el INEN, IREN SUR y EsSalud. Respecto al criterio de selección de información, se priorizó el uso de precios obtenidos de las compras públicas más próximas al periodo en el que se desarrolló la evaluación, encontrándose así información para los años 2020 y 2021.

Cuadro 1. Precios de los medicamentos bajo evaluación.

Medicamentos	Entidad compradora	Año	Tipo de compra	Precio Unitario (S/)	Detalles del precio
Pertuzumab (420 mg/14 mL)	CENARES y EsSalud	2020 - 2021	Contratación directa	7,433.00	Precio promedio de compras públicas
Trastuzumab (440 mg)	CENARES, IREN Norte y EsSalud	2020 - 2021	Subasta inversa electrónica	836.22	Precio promedio de compras públicas
Docetaxel (20 mg/ml)	CENARES y EsSalud	2020 - 2021	Compra corporativa facultativa	15.23	Precio promedio de compras públicas

Fuente: SEACE, INEN, IREN SUR y EsSalud.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

II. ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD

En esta sección se presenta el resumen de la evidencia de eficacia, el costeo del tratamiento con cada alternativa y los resultados del análisis de costo efectividad.

2.1. Eficacia de los medicamentos bajo evaluación

En el siguiente cuadro se detallan los resultados de SG para cada alternativa.

Cuadro 2. Evidencia de la eficacia para las alternativas bajo evaluación.

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
Pertuzumab + Trastuzumab+ Docetaxel	Intervención	Supervivencia Global (SG)	57.1 meses (4.76 años)	50 meses – 72 meses
Placebo+ Trastuzumab + Docetaxel	Comparador	Supervivencia Global (SG)	40.8 meses (3.40 años)	36 meses – 48 meses

Fuente: Ensayo clínico CLEOPATRA.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

2.2. Costo de tratamiento con los medicamentos bajo evaluación

En línea con la perspectiva de la evaluación, los costos a considerar en el ACE estarán acotados al valor monetario de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la población objetivo con cada alternativa. El cálculo de estos costos se desarrolla empleando los precios estimados y la posología recomendada en el ensayo clínico de referencia.

Cuadro 3. Costos de tratamiento para cada alternativa bajo evaluación.

Alternativas	Posología recomendada		Nro. de ciclos	Unidades de medicamentos			Total de Medic.	Precios (S/)	Costos Totales
	Carga	Mant.		Carga (1 ciclo)	Mantenimiento (Mant.)				
					Con docetaxel (8 ciclos)	Sin docetaxel			
Intervención	Pertuzumab (420 ml)	840 mg/día	420 mg/día c/3 sem.	24	2	1	1	25	7,433.00
	Trastuzumab (440 mg)	8 mg/kg	6 mg/kg c/3 sem.	24	2	1	1	25	836.22
	Docetaxel (20 mg)	(75 – 100) mg/m ² c/3 sem.*	(75 – 100) mg/m ² c/3 sem.*	8	8	8	-	64	15.23
									207,705.45

Alternativas	Posología recomendada		Nro. de ciclos	Unidades de medicamentos			Total de Medic.	Precios (S/)	Costos Totales	
	Carga	Mant.		Carga (1 ciclo)	Mantenimiento (Mant.)					
					Con docetaxel (8 ciclos)	Sin docetaxel				
Comparador	Trastuzumab (440 mg)	8 mg/kg	6 mg/kg c/3 sem.	15	2	1	1	16	836.22	14,354.47
	Docetaxel (20 mg)	75 - 100 mg/m ² c/3 sem.*	75 - 100 mg/m ² c/3 sem.*	8	8	8	-	64	15.23	
Costo Incremental (Intervención - Comparador)									193,350.98	

NOTA:

Se contempla un tratamiento de 24 ciclos para el tratamiento de interés y de 15 para el comparador, en base al número de ciclos promedio a los que estuvieron expuestos los pacientes en el ensayo clínico de CLEOPATRA
 * El costo se estima considerando un paciente adulto de 60 kg de peso, 165 cm de estatura y una superficie corporal de 1,66m² (Du Bois, D., & Du Bois, E. F., 1989). Para docetaxel se ha calculado la media del coste entre las dosis de 75 y 100 mg/m²; así mismo, siguiendo el ensayo de CLEOPATRA, se considerará en cada brazo 8 ciclos de docetaxel.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad

La Razón de Costo Efectividad Incremental

En el siguiente cuadro se presenta el resultado de la RCEI obtenida para el tratamiento con el medicamento de interés.

Cuadro 4. Resultados de la Ratio de Costo Efectividad Incremental.

Alternativas	Eficacia (SG)	Costos (S/)	Eficacia Incremental (SG)	Costos Incrementales (S/)	Ratio de Costo Efectividad Incremental
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	4.76 años	S/ 207,705.45	1.36 años	S/ 193,350.98	142,344.28 (S/ / AVG*)
Trastuzumab + Docetaxel	3.40 años	S/ 14,354.47	-	-	-

(*) AVG: Años de Vida Ganado.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

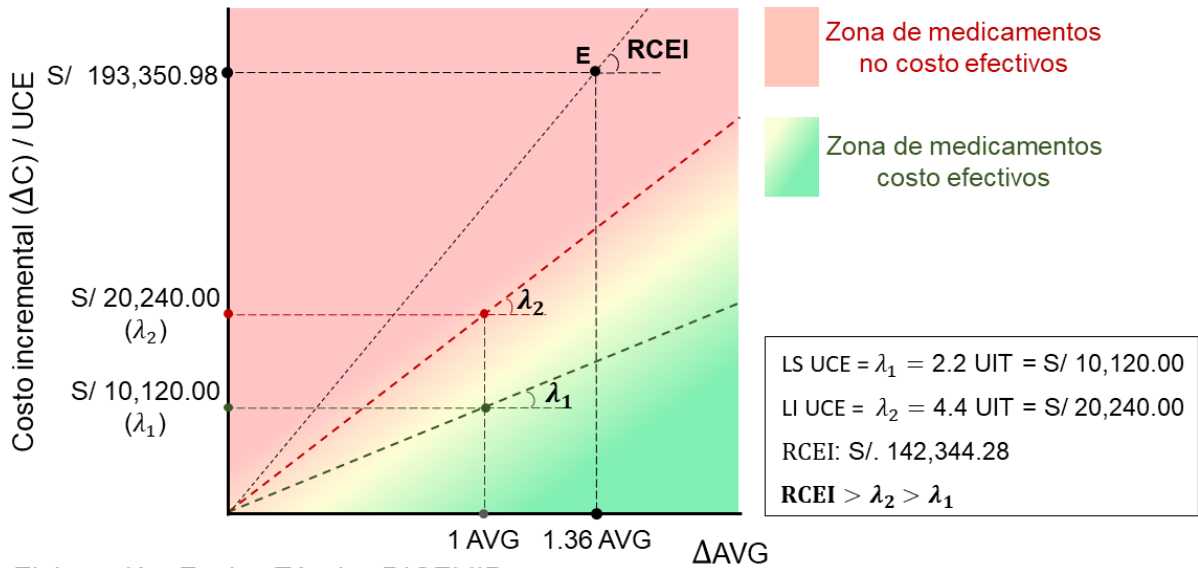
Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico CLEOPATRA y considerando los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, el costo incremental por año de vida ganado (AVG) en un paciente, empleando la combinación de tratamiento que incluye pertuzumab, se estima en S/ 142,344.28.

El plano de costo efectividad

Considerando el umbral de costo efectividad comprendido entre 2.2 UIT y 4.4 UIT (S/ 10,120.00 y S/ 20,240, respectivamente)², se presenta el plano de costo efectividad para evaluar si el medicamento de interés representa o no una alternativa costo efectiva.

² Resolución Ministerial N.º 159-2022-MINSA.

Figura 2. Plano de costo efectividad para los medicamentos bajo evaluación.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En la figura 2 se observa la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel) y el comparador (trastuzumab y docetaxel) se ubica por encima de los límites definidos por el umbral de costo efectividad. Por lo tanto, según la evaluación realizada con la información de la SG proveniente del ensayo clínico CLEOPATRA, los costos de tratamiento estimados para cada alternativa y considerando el límite superior del umbral de costo efectividad (S/ 20,240 por AVG), se concluye que el tratamiento con pertuzumab no presenta evidencia para ser considerado costo efectivo.

Aproximación de los resultados por calidad de vida

La aproximación de la RCEI obtenida mediante indicadores de utilidad como los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), se desarrollará a partir de evaluaciones económicas realizadas por agencias internacionales, estudios farmacoeconómicos y/o artículos especializados. Este procedimiento se realiza con el objetivo de analizar las implicancias que tendría el uso de este tipo de medidas de resultado sobre el valor estimado de la RCEI. Los resultados que se obtengan a partir de esta aproximación serán de carácter netamente expositivos y referenciales, no generalizables, pues los indicadores de utilidad dependen de las características del sistema de salud y de la población objetivo de cada país.

En el siguiente cuadro se presenta la aproximación realizada con los estudios de Moriwaki et al., (2021) y Pesci et al., (2019).

Cuadro 5. Aproximación de los resultados clínicos por años de vida ganados (AVAC).

Fuente	País	Alternativas	Indicadores		Factor	Comparación
			AVG	AVAC		
Moriwaki et al. (2021)	Japón	Intervención	5.63	3.73	0.66	1 AVG = 0.66 AVAC
		Comparador	4.28	2.78	0.65	1 AVG = 0.65 AVAC
		Incremental	1.34	0.95	0.71	1 AVG = 0.71 AVAC

Fuente	País	Alternativas	Indicadores		Factor	Comparación
			AVG	AVAC		
Pesci et al. (2019)	Argentina	Intervención	5.82	2.46	0.42	1 AVG = 0.66 AVAC
		Comparador	4.45	1.71	0.38	1 AVG = 0.65 AVAC
		Incremental	1.37	0.75	0.55	1 AVG = 0.71 AVAC

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En el cuadro 5 se observa que la ponderación de los resultados de eficacia por AVAC supone un valor menor a la unidad por cada AVG, este hecho generará que la eficacia incremental que se obtenga empleando los AVAC se reduzca en comparación a cuando se utilice los AVG como unidad de medida y, por ende, los RCEI que se obtengan tenderán a ser mayores.

Ahora bien, como se aprecia en el cuadro, una eficacia incremental de un AVG será equivalente a 0.71 AVAC si se emplea como referencia a Moriwaki et al., (2021) y será 0.55 AVAC utilizando lo obtenido por Pesci et al., (2019). Entonces, a partir de estas referencias se tendrá que la eficacia incremental de 1.36 AVG, obtenida del ensayo clínico CLEOPATRA, expresada en términos de AVAC será equivalente a 0.97 AVAC usando los resultados de Moriwaki et al, (2021) y 0.75 AVAC con los reportados en Pesci, et al (2019). Luego, el costo incremental por AVAC ganado que se podrá obtener con cada referencia señalada será de S/ 201,591.90 y S/ 259,602.52, respectivamente.

Entonces, para el caso bajo análisis, una aproximación utilizando indicadores de calidad de vida generaría probablemente que la RCEI aumente aproximadamente entre 42% y 82%, considerando las fuentes citadas, este hecho pone en evidencia que un ajuste de este tipo podría limitar aún más la posibilidad de que el costo incremental generado por utilizar Pertuzumab pueda ubicarse por debajo del umbral de costo efectividad.

III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

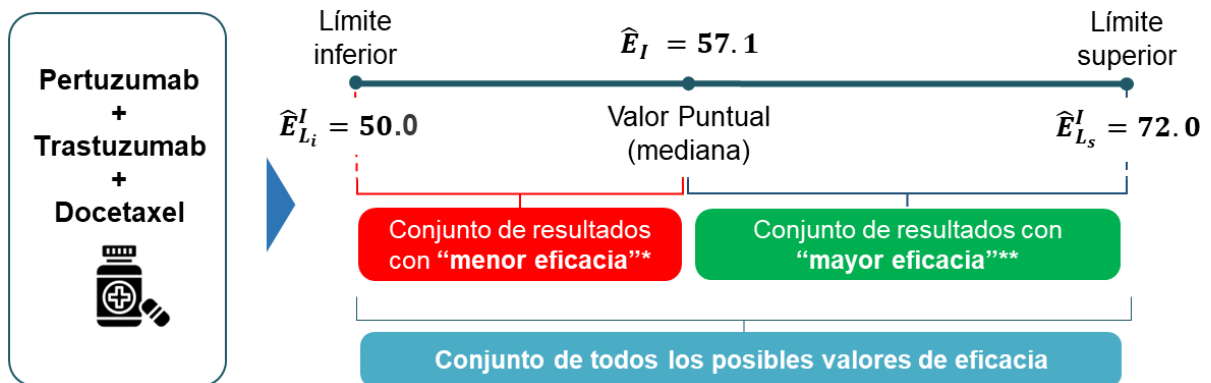
El análisis de sensibilidad que se lleva a cabo se desarrolla desde un enfoque univariado y no paramétrico. Se evalúa la robustez y confiabilidad de los resultados obtenidos en la sección anterior a partir de cambios en los niveles de eficacia del medicamento de interés.

3.1. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida

Los niveles de eficacia que son empleados en el análisis de sensibilidad fueron recogidos del ensayo clínico CLEOPATRA. Según este estudio el resultado para la SG del medicamento de interés se encuentra comprendido entre 50.0 meses y 72.0 meses, a un nivel de confianza del 95%, a partir de este rango de posibles resultados se construirán escenarios hipotéticos para la evaluación de la robustez de la RCEI obtenida en la sección anterior.

Como se puede observar en la figura 3, el conjunto de todos los posibles valores de eficacia para el tratamiento con el medicamento de interés estará constituido por dos subconjuntos: el de *menor* y *mayor* eficacia. La delimitación de los elementos que constituyen cada uno de estos subconjuntos está determinado por la posición que guardan respecto al valor puntual utilizado en la obtención de la RCEI inicial (57,1 meses); así, los de menor eficacia se encontrarán por debajo de dicho valor y los de mayor eficacia por encima (incluido el valor puntual mencionado).

Figura 3. Delimitación de los posibles resultados de Sobrevida Global (SG) para el medicamento de interés, basado en el estudio de CLEOPATRA.



(*) Constituido por todos los valores de eficacia que se ubiquen por debajo del valor puntual.

(**) Constituido por todos los valores de eficacia que sean iguales o se ubiquen por encima del valor puntual.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

Ahora bien, tras el reconocimiento de los subconjuntos de menor y mayor eficacia se procede a caracterizar cada escenario alternativo que se empleará en el desarrollo del análisis de sensibilidad. Se parte de un escenario base que considera todo el conjunto de posibles resultados para el medicamento de interés, a partir de ella y bajo supuestos específicos se estructuran dos escenarios alternativos, los cuales son ideados con el objetivo de analizar si el medicamento de interés, bajo ciertas condiciones, podría presentar evidencia favorable para ser considerado costo efectivo. A continuación, se detalla cada escenario propuesto.

- (i) **Escenario base:** en este escenario la probabilidad de “elegir” u observar un resultado con un nivel de SG que pueda ser considerado alto (subconjunto de mayor eficacia) o bajos (subconjunto de menor eficacia) es similar para todos los elementos del conjunto de posibles resultados definido según el ensayo clínico de referencia.
- (ii) **Escenario “optimista”:** en este escenario se “elegirá” u observará de forma exclusiva resultados de SG que serán considerados altos (pertenecientes al subconjunto de mayor eficacia). Es decir, en este escenario optimista se obtendrán los diferenciales de eficacia más elevados para el medicamento de interés y las RCEI más bajas.
- (iii) **Escenario “conservador”:** en este escenario se “elegirá” u observará de forma exclusiva resultados de SG que serán considerados bajos (pertenecientes al subconjunto de menor eficacia). Es decir, en este escenario conservador se obtendrán los diferenciales de eficacia más bajos para el medicamento de interés y las RCEI más elevadas.

Luego de estructurar cada escenario se procede a simular todos los posibles resultados en cada uno de ellos, manteniendo constante la eficacia del comparador y el diferencial de costos, la técnica estadística que se emplea es la del *bootstrap*.

3.2. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI

En el siguiente cuadro se presentan las principales estadísticas descriptivas de las simulaciones desarrolladas, se puede observar que el valor promedio de la RCEI en el escenario base (S/ 122,383.89 por AVG) es menor en 14% a la ratio incremental inicial (cuadro 4); sin embargo, pese a esta reducción se observa que el valor promedio señalado

se sigue posicionando por encima del límite superior del umbral (S/ 20,240 por AVG), denotando así la no costo efectividad del medicamento de interés en este escenario.

Cuadro N° 6. Resumen estadístico de las simulaciones de la RCEI.

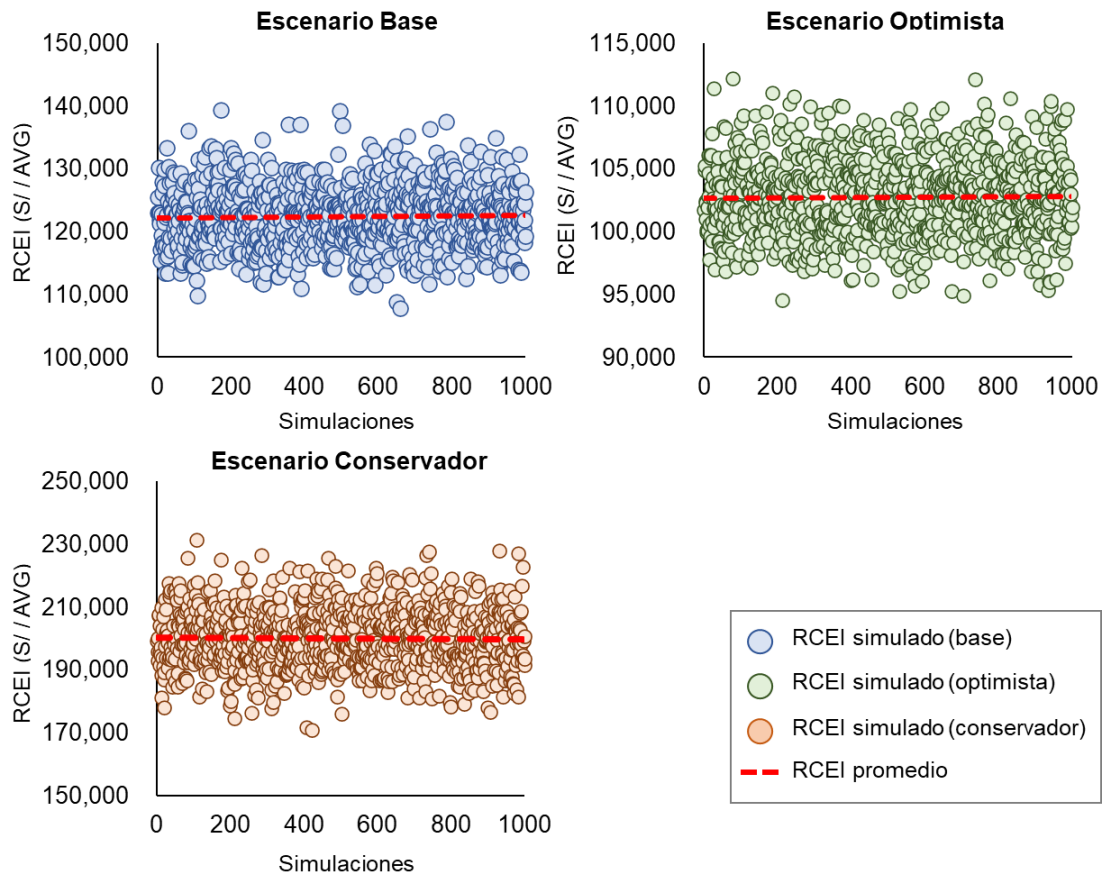
Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
RCEI simulado (S//AVG)		RCEI simulado (S//AVG)		RCEI simulado (S//AVG)	
Mínimo	107,845.49	Mínimo	94,524.34	Mínimo	170,937.94
Máximo	139,301.34	Máximo	112,209.83	Máximo	231,510.36
DE*	4,821.31	DE*	3,059.82	DE*	9,510.72
CV**	3.94%	CV**	2.98%	CV**	4.76%
Mediana	122,421.97	Mediana	102,659.58	Mediana	199,457.16
Promedio	122,383.89	Promedio	102,730.66	Promedio	200,011.97

(*) DE: desviación estándar / (**) CV: coeficiente de variación.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Por otro lado, realizando una comparación similar con la RCEI promedio del escenario optimista (S/ 102,730.66 por AVG) y conservador (S/ 200,011.97 por AVG), se observa que la primera de ellas es menor en 28% y la otra mayor en 41% a la ratio incremental inicial y, aún con estos cambios, se observa que en ninguno de los escenarios analizados el medicamento es costo efectivo.

Figura 4. Dispersión de las RCEI simulados para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

3.3. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI

El BNI permite evaluar el beneficio potencial del medicamento de interés, así, en la medida que dicha alternativa reporte un beneficio incremental mayor a cero se dirá que es costo efectiva (las ganancias con el medicamento superan sus costos).

Cuadro N° 7. Resumen estadístico de las simulaciones de los BNI

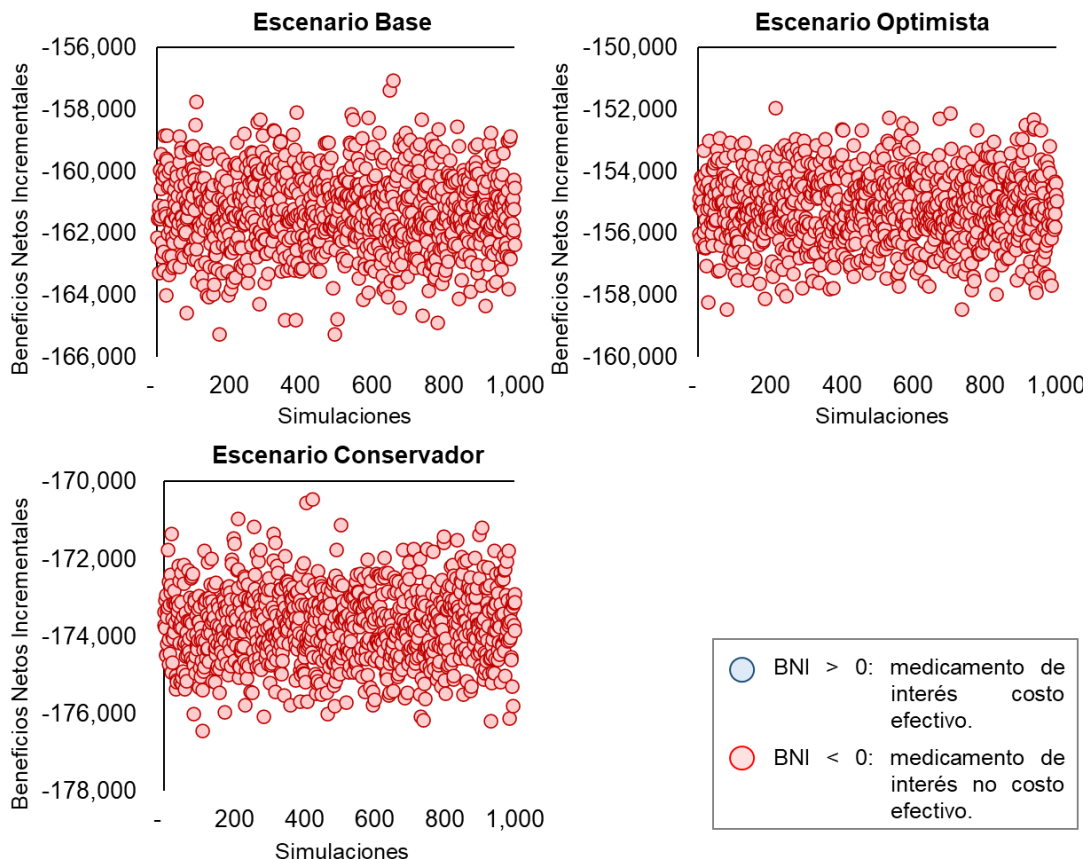
Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
BNI simulado		BNI simulado		BNI simulado	
Mínimo	-165,257.75	Mínimo	-158,475.04	Mínimo	-176,447.10
Máximo	-157,063.66	Máximo	151,949.75	Máximo	-170,457.15
DE*	1,255.55	DE*	1,132.09	DE*	931.69
CV**	-0.78%	CV**	0.73%	CV**	-0.54%
Mediana	-161,384.30	Mediana	-155,230.59	Mediana	-173,730.61
Promedio	-161,325.02	Promedio	-155,223.30	Promedio	-173,740.87

(*) DE: desviación estándar / (**) CV: coeficiente de variación.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En el cuadro 7 se observa que los BNI promedio en los 3 escenarios son negativos, reflejando así que los costos de usar el medicamento siempre son mayores a sus beneficios.

Figura 5. Dispersión de los BNI simulados para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Finalmente, respecto al análisis de la dispersión de los resultados (figura 5), se puede observar que en ningún escenario los BNI estimados son mayores a cero, por el contrario, todos presentan valores negativos, en ese sentido, se puede sostener que el medicamento de interés sigue sin mostrar condiciones favorables para ser considerado costo efectivo.

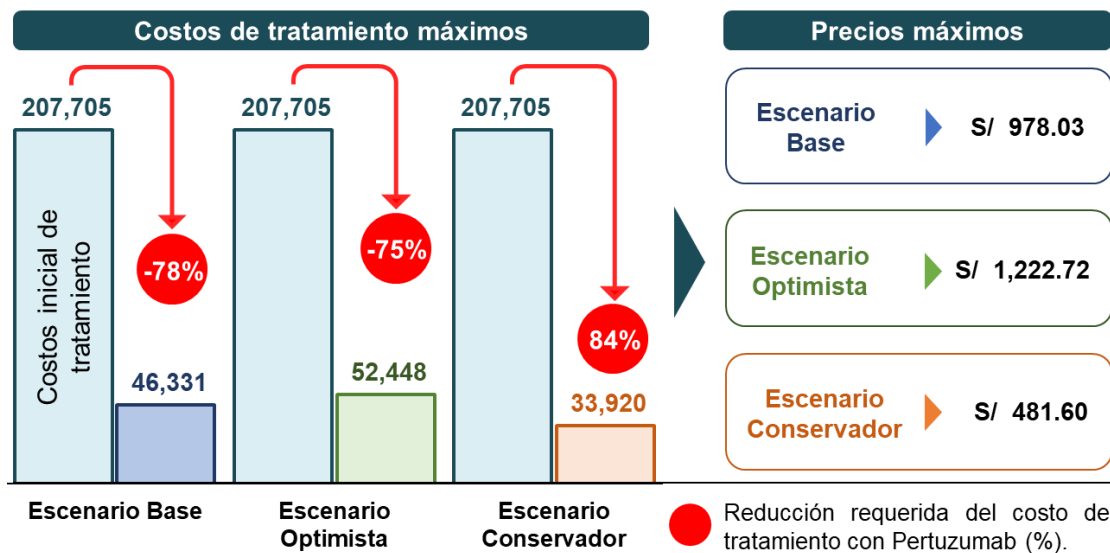
IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD

En esta sección se presenta la estimación de los costos de tratamiento y precios máximos con los cuáles el medicamento de interés podría alcanzar el umbral de costo efectividad.

4.1. Estimación de costos y precios máximos para Pertuzumab

Los insumos requeridos para estimar los costos y precios máximos son las RCEI obtenidas en cada escenario ($RCEI_{base} = S/ 122,383.89$ por AVG; $RCEI_{optimista} = S/ 102,730.66$ por AVG y $RCEI_{conservador} = S/ 200,011.97$ por AVG), el límite superior del umbral de costo efectividad ($S/ 20,240$ por AVG) y los costos de tratamiento con cada alternativa. A partir de estos inputs se determinan las condiciones que se deberán cumplir para que el medicamento de interés pueda ser considerado costo efectivo. En la siguiente figura se presentan los resultados.

Figura N° 6. Costos de tratamiento y precios unitarios máximos de pertuzumab (100mg/4mL) para alcanzar la costo – efectividad.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En la figura 6 se resume la estimación de los costos y precios máximos con los cuales el medicamento de interés podría alcanzar la costo efectividad. En el escenario base se observa que pertuzumab alcanzaría la costo efectividad siempre que el costo de tratamiento con este fármaco se reduzca en aproximadamente 78% y los precios por unidad asciendan a S/ 978.03. Ahora bien, en la medida que el tratamiento con el medicamento de interés pueda garantizar mejores niveles de eficacia, se podría esperar un menor requerimiento en la reducción de los costos y por ende mayores precios (escenario optimista: reducción de costos de 75% y precios de S/ 1,222.72); en cambio, de proporcionarse menores niveles de eficacia se demandarían mayores reducciones y menores precios (escenario conservador: reducción de costos de 84% y precio de S/ 481.60).



V. EVIDENCIA COMPARADA

En el siguiente cuadro se resumen investigaciones económicas relacionadas al problema que se aborda en la presente evaluación.

Cuadro 8. Resumen de la evidencia comparada de evaluaciones económicas.

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Pertuzumab con Trastuzumab y Docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo</p> <p>Autores: NICE (2018).</p> <p>País: Inglaterra</p> <p>Año: 2018</p> <p>Institución: NICE</p>	<p>El objetivo del comité de evaluadores del NICE fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria a pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo en adultos que no haya recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad.</p> <p>En el apartado económico, muestran evidencia acerca del análisis de costo efectividad de pertuzumab, docetaxel y trastuzumab.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE realizaron un análisis de costo efectividad a la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel vs trastuzumab y docetaxel.</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue el CLEOPATRA.</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE señalaron que el RCEI obtenido por parte de la industria (Roche Products) se encontraba fuera del rango de costo efectividad que el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS, por sus siglas en inglés) considera para sus evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias (£ 30,000* por AVAC). Así mismo, sostuvieron que la inclusión de pertuzumab no proporcionaría ningún beneficio en el estado posterior a la progresión.</p> <p>Finalmente, los resultados de las evaluaciones económicas, tanto de la industria como el del comité de evaluadores del NICE (resultados confidenciales) encontraron que el medicamento no es costo efectivo.</p> <p>(*) £ 1.00 (libra esterlina) = S/ 4.40 (valor referencial 2018)</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE concluyó que Pertuzumab más Trastuzumab y Docetaxel no es costo efectiva para el NHS en comparación con Trastuzumab y Docetaxel solos.</p> <p>El comité recomendó el uso de Pertuzumab, siempre y cuando la empresa lo proporcione bajo los parámetros establecidos en el acuerdo confidencial de acceso comercial pactado.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer.</p> <p>Autores: Leung, H., et al. (2018).</p> <p>País: Taiwán</p> <p>Año: 2018</p> <p>Documento de investigación: Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.</p>	<p>El objetivo de los autores fue determinar la costo efectividad de pertuzumab combinado con trastuzumab y docetaxel (PTD) versus trastuzumab y docetaxel (TD) como tratamiento de primera línea para pacientes metastásicos HER-2 positivos para cáncer de mama.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores realizaron el análisis de costo efectividad, a través de un modelo de Markov para simular la progresión de la enfermedad y supervivencia.</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue el CLEOPATRA.</p>	<p>Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental de usar Pertuzumab en NT\$ 62,710,396* y 3.30 AVAC, respectivamente. La ratio incremental que obtuvieron ascendió a NT\$ 18,999,687 por AVAC ganado y para un umbral de disposición máxima a pagar (WTP por sus siglas en inglés) de NT\$ 2,162,880 por AVAC ganado, señalaron que el medicamento no es costo efectivo.</p> <p>Respecto al análisis de sensibilidad que desarrollaron, encontraron que los costos podrían reducirse a un 10% en el estado de enfermedad estable; lo cual generaría una probabilidad de 68% de que PTD pueda ser costo efectiva considerando el umbral señalado.</p> <p>(*) NT\$ 1.00 (dólar taiwanés) = S/ 0.11 (valor referencial 2017)</p>	<p>Los autores señalaron que los resultados sugirieron que Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel puede considerarse costo efectiva solo si existe una reducción del 90% en el costo total de adquisición del medicamento.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Pertuzumab. Cáncer de Mama metastásico HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastático.</p> <p>Autores: GENESIS – SEFH, 2014</p> <p>País: España</p> <p>Año: 2014</p> <p>Institución: GENESIS – SEFH</p>	<p>El objetivo de los autores fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria de pertuzumab en combinación de trastuzumab y docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.</p> <p>En el apartado económico, realizaron un análisis de costo efectividad a la adición de pertuzumab con trastuzumab y docetaxel.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores realizaron el análisis de costo efectividad, considerando la variable de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue el CLEOPATRA.</p>	<p>Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental de usar Pertuzumab en € 90,216* y 0.5 años libres de progresión, respectivamente. La ratio de costo efectividad incremental que obtuvieron ascendió a € 180,432 por año libre de progresión.</p> <p>Respecto al análisis de la SG se obtuvo que, para 1 año con 20 NTT (número de personas necesarios a tratar) el costo incremental de emplear el medicamento será de € 1,804,320; para 2 años, considerando 8 NTT, el costo será de € 721,728 y, por último, en 3 años considerando 6 NNT será de € 541,296.</p> <p>(*) € 1.00 (euro) = S/ 3.80 (valor referencial 2014)</p>	<p>Los autores concluyeron que la adición de pertuzumab presenta mayor eficacia, sin embargo, el costo y el impacto económico sería bastante alto y haría que el beneficio clínico no resultase costo efectivo.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Economic Evaluation of First-Line Pertuzumab Therapy in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in Japan.</p> <p>Autores: Moriwaki, K., et al. (2021).</p> <p>País: Japón</p> <p>Año: 2021</p> <p>Documento de investigación: PharmacoEconomics</p>	<p>El objetivo de los autores fue desarrollar un análisis de costo efectividad a la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes de cáncer de mama HER2 positivo en Japón.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores realizaron el análisis de costo efectividad a través de un modelo de análisis de supervivencia particionado. Se consideró un horizonte temporal de 20 años.</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue el CLEOPATRA.</p>	<p>Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental de usar Pertuzumab en \$ 174,479* y 0.95 AVAC (1.34 AVG), respectivamente. La ratio de costo efectividad incremental que obtuvieron ascendió a \$ 183,901 por AVAC ganado (\$ 129,849 por AVG).</p> <p>Respecto al análisis de sensibilidad, realizaron 1000 iteraciones del tipo Monte Carlo asumiendo un umbral de disposición a pagar de \$ 75,000 por AVAC. A partir de dicho análisis para el tratamiento con Pertuzumab señalaron que existía una probabilidad del 3.3% de que esta alternativa sea costo efectiva.</p> <p>(*) \$ 1.00 (dólar americano) = S/ 3.90 (valor referencial 2021)</p>	<p>Los autores concluyeron que, considerando un umbral de \$ 75,000 el tratamiento que incluye Pertuzumab no es costo efectiva.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Costo efectividad de pertuzumab en cáncer de mama metastásico HER2+</p> <p>Autores: Durkee, B. Y., et al. (2016).</p> <p>País: Estados Unidos.</p> <p>Año: 2016</p> <p>Institución: American Association for Cancer Research.</p>	<p>El objetivo de los autores fue analizar la costo efectividad de la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en Estados Unidos.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores elaboraron y estimaron un modelo de Markov para evaluar la costo efectividad de la adición de pertuzumab a docetaxel y trastuzumab.</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue el CLEOPATRA.</p>	<p>Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental de usar Pertuzumab en \$ 294,747* y 0.62 AVAC (1.81 AVG), respectivamente. La ratio de costo efectividad incremental que obtuvieron ascendió a \$ 472,668 por AVAC ganado (\$161,908 por AVG).</p> <p>Respecto al análisis de sensibilidad, sostienen que los resultados arrojaron un 0% de probabilidad de que el tratamiento incluyendo Pertuzumab sea costo efectiva para un umbral de disposición a pagar de \$ 100,000 por AVAC.</p> <p>(*) \$ 1.00 (dólar americano) = S/ 3.40 (valor referencial 2016)</p>	<p>Los autores concluyeron que la inclusión de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel no es costo efectiva para los Estados Unidos.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Evaluación económica.</p> <p>Autores: Pesci, S., et al. (2019).</p> <p>País: Argentina.</p> <p>Año: 2019.</p> <p>Institución: Instituto Nacional del Cáncer – Argentina (IECS).</p>	<p>El objetivo de los autores fue realizar una evaluación económica en términos de costo efectividad y utilidad para mujeres con cáncer de mama metastásico y HER2 positivo que no habían recibido tratamiento hormonal previamente y edad promedio de 47 años.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores elaboraron y estimaron un modelo de Markov para un horizonte temporal de 10 años y con ello evaluó la costo efectividad de la adición de pertuzumab a docetaxel y trastuzumab.</p> <p>Así mismo, señaló que los ensayos clínicos de referencia considerados para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fueron el CLEOPATRA y Emilia.</p>	<p>Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental de usar Pertuzumab en \$ 3,482,401* y 0.749 AVAC (1.366 AVG), respectivamente. La ratio de costo efectividad incremental que obtuvieron ascendió a \$ 4,651,091 por AVAC ganado (\$2,549,341 por AVG).</p> <p>Respecto al análisis de sensibilidad, sostuvieron que los resultados arrojaron un 0% de probabilidad de que el tratamiento incluyendo Pertuzumab sea costo efectiva.</p> <p>(*) \$ 1.00 (peso argentino) = S/ 0.05 (valor referencial 2019)</p>	<p>Los autores concluyeron que Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel no es una estrategia costo efectiva.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Título / Autores / Institución / País / Año	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p>Título: Economic Evaluation of First-Line Pertuzumab Therapy in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in Japan.</p> <p>Autores: Tange, C., et al. (2015).</p> <p>País: Japón</p> <p>Año: 2015</p> <p>Documento de investigación: Value in Health</p>	<p>El objetivo de los autores fue analizar la costo efectividad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el cáncer de mama metastásico HER 2 positivo.</p>	<p>Intervención: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel</p> <p>Comparador: Trastuzumab Docetaxel</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores realizaron un análisis de costo efectividad de pertuzumab en combinación de trastuzumab y docetaxel, utilizando un modelo del tipo Markov para un horizonte temporal de 25 años.</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue el CLEOPATRA.</p>	<p>Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental de usar Pertuzumab en ¥ 14,450,000* y 0.85 AVAC, respectivamente. La ratio de costo efectividad incremental que obtuvieron ascendió a ¥ 17,000,000 por AVAC ganado.</p> <p>Respecto al análisis de sensibilidad, sostienen que los resultados arrojaron un 0% de probabilidad de que el tratamiento incluyendo Pertuzumab sea costo efectiva para un umbral de disposición a pagar de ¥ 9,500,000 por AVAC.</p> <p>(*) ¥ 1.00 (yen japonés) = S/ 0.03 (valor referencial 2015)</p>	<p>Los autores concluyeron que la adición de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel, no es costo efectiva.</p>

Elaboración: Equipo Técnico – DIGEMID.



VI. CONCLUSIONES

El análisis de costo efectividad desarrollado para pertuzumab, en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no han recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico CLEOPATRA y los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 122,383.89 y, comparándolo con el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG), se observa que el medicamento no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en ningún escenario (base, optimista y conservador) el medicamento presenta evidencia de ser costo efectivo.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que pertuzumab podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en promedio 79%, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad. Por otro lado, de la revisión de la evidencia comparada de evaluaciones económicas realizadas al tratamiento con pertuzumab, se observa que las ratios incrementales obtenidas en países como Inglaterra, España, EE. UU y Japón superan ampliamente el umbral de costo efectividad nacional y la recomendación generalizada es no considerar a esta alternativa como un medicamento costo efectivo.

Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad, al análisis de la sensibilidad de los resultados, la estimación de costos y precios máximos para la costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que pertuzumab, en combinación con trastuzumab y docetaxel, sea una alternativa costo efectiva.



VII. LIMITACIONES

Es importante señalar que durante el desarrollo de la EETS se identificaron algunas limitaciones, las cuales se detallan a continuación:

- i. Limitantes relacionadas a la fuente de información de resultados de las tecnologías sanitarias: las EETS desarrolladas se caracterizan por emplear ECA para la recolección de la evidencia de resultados de las alternativas bajo evaluación; sin embargo, se han identificado ensayos que reportan información incompleta para las variables que miden la eficacia o efectividad (por ejemplo, la ausencia de intervalos de confianza); así también, en algunos casos los valores presentados no reportan significancia estadística; estos hechos en conjunto limitan la elaboración de análisis posteriores como el de sensibilidad y el diagnóstico de la robustez de los resultados. Adicionalmente, otro hecho que limita un adecuado desarrollo del ACE es la ausencia de ensayos que comparen directamente las alternativas bajo evaluación.
- ii. Limitantes relacionadas al costeo de las tecnologías sanitarias: uno de los insumos principales para el desarrollo del ACE, junto a la eficacia incremental de las alternativas, son los costos incrementales, sin embargo, existen escenarios en donde el costeo del comparador se ve limitado, debido a que en los ensayos se emplean placebos o terapias de soporte, dificultándose así un adecuado costeo de estos. En los casos en donde el comparador fue placebo, se optó por desarrollar la evaluación como si se tuviese un comparador nulo y, cuando el comparador fue una mejor terapia de soporte, se procuró emplear aquel tratamiento que incluya medicamentos que se hayan utilizado y cuenten con precios a nivel local.
- iii. Limitantes relacionadas a la ausencia de indicadores de calidad de vida: una recomendación recurrente para el desarrollo de las EETS es el uso de indicadores de utilidad como los AVAC o AVAD, esto debido a que permiten incorporar factores ligados a las características de los pacientes dentro de la valorización de los resultados. Así mismo, para el caso de países con ingresos medios o bajos se recomienda los AVAD sobre los demás indicadores (Neumann, P. J., et al, 2018). Sin embargo, debido a la escasa información local para estimar indicadores de este tipo, se optó por emplear los AVG como medida de resultado en las EETS desarrolladas.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baselga, J., Cortés, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., Roman, L., Pedrini, J. L., Pienkowski, T., Knott, A., Clark, E., Benyunes, M. C., Ross, G., Swain, S. M., & CLEOPATRA Study Group (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*, 366(2), 109–119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>
- Black W. C. (1990). The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 10(3), 212–214. <https://doi.org/10.1177/0272989X9001000308>
- Briggs, A. H., Claxton, K., & Sculpher, M. J. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press. ISBN 0-19-852662-8
- Du Bois, D., & Du Bois, E. F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 5(5), 303–313.
- Durkee, B. Y., Qian, Y., Pollom, E. L., King, M. T., Dudley, S. A., Shaffer, J. L., Chang, D. T., Gibbs, I. C., Goldhaber-Fiebert, J. D., & Horst, K. C. (2016). Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(9), 902–909. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9105>
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. (4th ed.) Oxford: Oxford University Press.
- GENESIS - SEFH (2014). Pertuzumab: en cáncer de mama metastásico o localmente recurrente no resecable. Programa madre versión 4.0. Informe para el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto – Servicio de Salud del Principado de Asturias. Disponible en: <https://www.astursalud.es/documents/35439/39393/InformetecnicoPERTUZUMAB.pdf/30f94d60-f56f-f8a5-6a3c-7e3abf5b86f1?t=1586176247967>. Acceso diciembre 2021.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2010). *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare (Vol. 3)*. OUP Oxford.
- Leung, H., Chan, A., Muo, C. H., & Leung, J. H. (2018). Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 18(2), 207–213. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1386559>
- Moriwaki, K., Uechi, S., Fujiwara, T., Hagino, Y., & Shimosuma, K. (2021). Economic Evaluation of First-Line Pertuzumab Therapy in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in Japan. *PharmacoEconomics - open*, 5(3), 437–447. <https://doi.org/10.1007/s41669-020-00254-3>
- Neumann, P. J., Anderson, J. E., Panzer, A. D., Pope, E. F., D'Cruz, B. N., Kim, D. D., & Cohen, J. T. (2018). Comparing the cost-per-QALYs gained and cost-per-DALYs



averted literatures. Gates open research, 2, 5.
<https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12786.2>

NICE. (2018). Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA509]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509>. Acceso diciembre 2021.

Pesci, S., Díaz, M., Gabay, C., Caldano, J. (2019). Pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: evaluación económica / Pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: evaluación económica. Primera edición. Buenos Aires; Instituto Nacional del Cáncer; 2019. ISBN 978-987-3945-73-1.

Swain, S. M., Kim, S. B., Cortés, J., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J. M., Schneeweiss, A., Knott, A., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M. C., & Baselga, J. (2013). 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. *The Lancet. Oncology*, 14(6), 461–471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)

Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J. M., Schneeweiss, A., Heeson, S., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M. C., Cortés, J., & CLEOPATRA Study Group (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*, 372(8), 724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>

Swain, S. M., Miles, D., Kim, S. B., Im, Y. H., Im, S. A., Semiglazov, V., Ciruelos, E., Schneeweiss, A., Loi, S., Monturus, E., Clark, E., Knott, A., Restuccia, E., Benyunes, M. C., Cortés, J., & CLEOPATRA study group (2020). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 21(4), 519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)

Tange, C., Kunisawa, S., Maeda, S., Shimozuma, K. (2015). Cost-Effectiveness Analysis Of Pertuzumab For Metastatic Her2-Positive Breast Cancer In Japan. *Value in Health* 2015;18: A456-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.1169>

William, A. R., Briggs, A. H. (2006). *Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data*. John Wiley & Sons, Ltd. Online ISBN: 9780470856284.

IX. ANEXOS

ANEXO 1: Herramientas para el análisis de costo efectividad en salud

Este anexo metodológico fue elaborado a partir de lo desarrollado por Drummond, M., et al (2015), William y Briggs (2006), Briggs, A., et al (2006) y Gray, A., et al (2010).

i. La Ratio de Costo Efectividad Incremental

El ACE emplea como insumos principales los costos y resultados incrementales de las tecnologías sanitarias que se encuentren bajo evaluación (una intervención o alternativa de interés y una o más alternativas comparadoras). Estos elementos se suelen presentar en forma de una relación, a partir de la cual se obtiene el costo incremental por unidad de resultado en salud, esta razón recibe el nombre de la Ratio de Costo Efectividad Incremental.

La determinación de una RCEI se realiza de la siguiente manera: sea un caso hipotético de dos tecnologías sanitarias, A (tecnología sanitaria de interés) y B (tecnología sanitaria comparadora), cuyos costos se representan como C_A y C_B , respectivamente; así mismo, los resultados (eficacia o efectividad) para cada una de ellas serán representadas por R_A y R_B , respectivamente. Entonces, a partir de esta información la RCEI quedará determinada así:

$$(1) \text{ RCEI} = \frac{\text{Costos Incrementales}}{\text{Resultados Incrementales}} = \frac{\Delta \text{Costos}}{\Delta \text{Resultados}} = \frac{(C_A - C_B)}{(R_A - R_B)} = \frac{\Delta_C}{\Delta_R}$$

Ahora, si la disponibilidad máxima de pago por unidad de resultado ganado por parte de los tomadores de decisión se define como λ , entonces, a partir de este umbral se puede establecer criterios para determinar cuándo la tecnología de interés es costo efectiva:

$$(2) \frac{\Delta_C}{\Delta_R} < \lambda, \quad \text{si: } \Delta_R > 0$$

Así también, se puede definir alternativamente la siguiente condición:

$$(3) \frac{\Delta_C}{\Delta_R} > \lambda, \quad \text{si: } \Delta_R < 0$$

Las notaciones (2) y (3) describen las condiciones para que la tecnología de interés pueda ser considerada costo efectiva.

Como se observa en (1), el desarrollo del ACE basado en el estudio de la RCEI se emplea para evaluar nuevas tecnologías con las ya existentes; ahora bien, en el caso de no existir alternativas que puedan fungir de comparadoras, la RCEI será igual a la Ratio de Costo Efectividad Medio (RCEM); es decir, ante la ausencia de un comparador, la ratio incremental quedará definida en términos de la tecnología de interés:

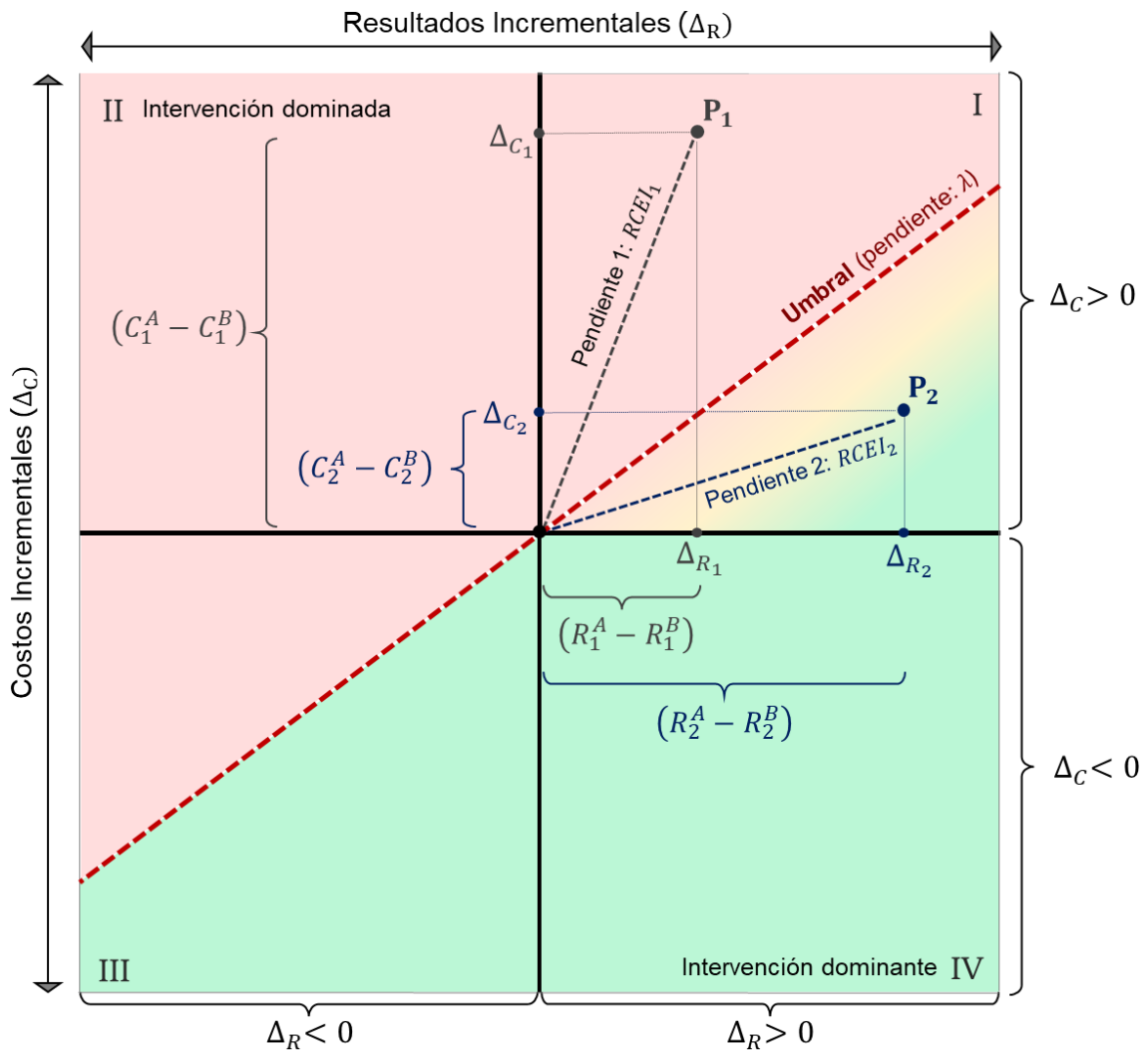
$$(4) \text{ RCEM} = \frac{\text{Costos Incrementales}}{\text{Resultados Incrementales}} = \frac{\Delta \text{Costos}}{\Delta \text{Resultados}} = \frac{(C_A - 0)}{(R_A - 0)} = \frac{C_A}{R_A}$$

ii. El plano de costo efectividad

De acuerdo a lo planteado por Black (1990), el concepto de la costo efectividad se puede ilustrar gráficamente en el plano de costo efectividad, para ello en los ejes de las abscisas y ordenadas se colocan los resultados (eficacia o efectividad) y costos incrementales (Δ_C y Δ_R), respectivamente. Este plano es de suma importancia porque permite resolver ambigüedades respecto al significado de la costo efectividad y facilitar la toma de decisión.

El uso de los valores incrementales en los ejes tiene la ventaja de que la pendiente de la línea que une cualquier punto del plano con el origen es igual a la Ratio de Costo Efectividad Incremental (Δ_C/Δ_R), por ejemplo, en la figura 7, se aprecia que las líneas que unen el origen con los puntos p_1 y p_2 describen dos ratios incrementales diferentes, uno por encima de la línea umbral cuya pendiente representa la disponibilidad máxima de pago por unidad de resultado o simplemente el umbral de costo efectividad y la otra por debajo.

Figura A1. El plano de costo efectividad.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

Como se observa en la figura, el plano se puede dividir en cuatro cuadrantes, la interpretación de cada uno de ellas está sujeta a la información que reportan respecto a la comparación entre la tecnología de interés o intervención (A) y el comparador (B). El cuadrante II (esquina superior izquierda) está constituido por combinaciones en donde la intervención es más costosa ($\Delta_C > 0 \Rightarrow C_A > C_B$) y a su vez presentan menores resultados sobre la salud ($\Delta_R < 0 \Rightarrow R_A < R_B$); entonces, en este cuadrante las intervenciones son dominadas y por ende no costo efectivas (área sombreada de rojo). En cambio, en el cuadrante IV (esquina inferior derecha) se observa que la intervención es menos costosa ($\Delta_C < 0 \Rightarrow C_A < C_B$) y más efectiva ($\Delta_R > 0 \Rightarrow R_A > R_B$); entonces, en este cuadrante las tecnologías de interés siempre serán dominantes o costo efectivas (área sombreada de verde).

Ahora bien, cuando el punto correspondiente a los resultados y costos incrementales se ubica en los cuadrantes I o III, la conclusión dejará de ser inmediata y requerirá un elemento adicional para la generación de un criterio que permita la toma de decisión y este será el denominado umbral de costo efectividad (UCE), en lo sucesivo se omitirá el análisis y la delimitación del cuadrante III, pues, pese a presentar combinaciones en donde la tecnología de interés es menos costosa ($\Delta_C < 0 \Rightarrow C_A < C_B$), a su vez presenta menores niveles de eficacia ($\Delta_R < 0 \Rightarrow R_A < R_B$), motivo por el cual se convierte en un cuadrante en donde las tecnologías, pese a tener resultados costo efectivos serían poco preferibles.

En la esquina superior derecha de la figura 7 se presenta la delimitación del cuadrante I, para ello se emplea un UCE hipotético igual a λ y, considerando que es concebido como el monto máximo por una unidad de resultado, entonces, la pendiente de una recta que se proyecte desde el origen y cruce el punto correspondiente al umbral y la unidad de resultado será igual a λ (línea punteada de rojo). Ahora, se presentan dos escenarios para las tecnologías A y B, una en donde A es costo efectiva (punto p_2) y otra en donde no lo es (punto p_1). Para el caso en donde A no es costo efectiva se observa que la recta graficada desde el origen hasta el punto p_1 ($\Delta_{R_1}, \Delta_{C_1}$) tiene una pendiente igual a la $RCEI_1$ ($\Delta_{C_1}/\Delta_{R_1}$), la misma que es mayor a λ , en cambio, para el caso en donde A es costo efectiva se tiene que la recta del origen al punto p_2 ($\Delta_{R_2}, \Delta_{C_2}$) tiene una pendiente igual a la $RCEI_2$ ($\Delta_{C_2}/\Delta_{R_2}$) y que a diferencia del caso anterior es menor a λ .

Entonces, para determinar si la tecnología A es costo efectiva deberá cumplirse que $\Delta_C/\Delta_R < \lambda$; tal que, $\Delta_R > 0$, omitiendo la posibilidad de que pueda ser considerada costo efectiva cuando $\Delta_C/\Delta_R > \lambda$, si $\Delta_R < 0$, porque representa tecnologías de menor costo, pero también con menores resultados. Así mismo, se puede plantear de forma alternativa que la alternativa A será costo efectivo siempre que la pendiente descrita por la recta que va desde el origen hasta el punto en el que se cruzan los resultados y efectos incrementales (Δ_R, Δ_C) es menor a la pendiente de la recta que une el origen con la disponibilidad máxima de pago λ .

iii. Los Beneficios Netos Incrementales

Los Beneficios Netos Incrementales (BNI) son una función de λ y se definen de la siguiente manera:

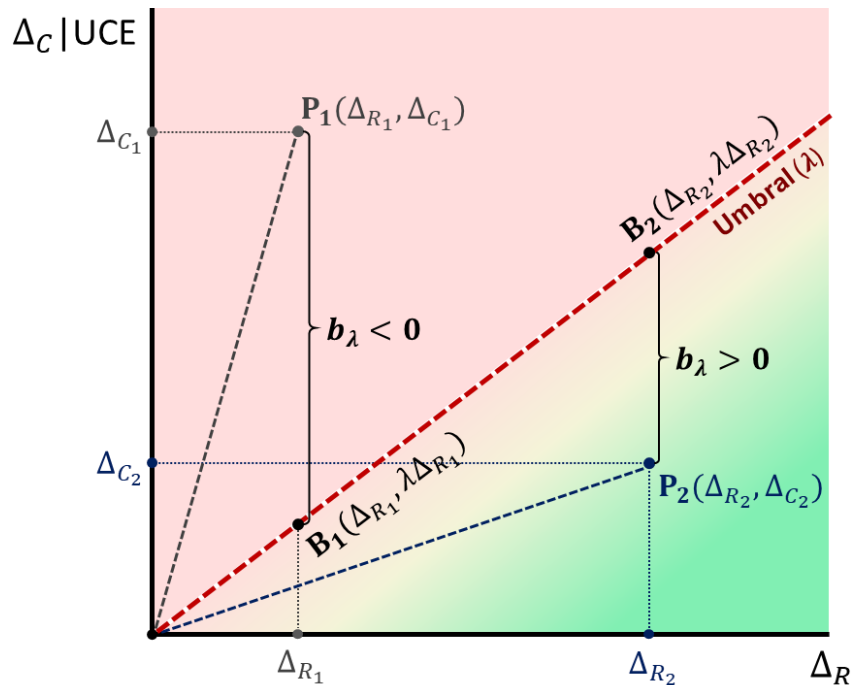
$$(5) \quad BNI = b_\lambda \equiv \Delta_R \lambda - \Delta_C$$

Como se observa en la ecuación 5, el BNI se obtiene como la diferencia entre el valor incremental de los resultados o beneficios que provee la alternativa de interés ($\Delta_R\lambda$) y sus costos incrementales (Δ_C). Así, una intervención será considerada costo efectiva siempre y cuando cumpla la siguiente condición:

$$(6) \quad b_\lambda > 0 \Rightarrow (\Delta_R\lambda - \Delta_C) > 0 \Rightarrow \Delta_R\lambda > \Delta_C$$

En la medida que el medicamento de interés otorgue un beneficio incremental mayor a cero ($b_\lambda > 0$); es decir, las ganancias con el medicamento superan sus costos ($\Delta_R\lambda > \Delta_C$), entonces, será considerado costo efectivo. En contraste, cuándo los beneficios sean menores a cero ($b_\lambda < 0$), es decir, las ganancias con el medicamento son inferiores a sus costos ($\Delta_R\lambda < \Delta_C$), el medicamento de interés no será considerada una alternativa costo efectiva.

Figura A2. Representación de los beneficios netos incrementales.



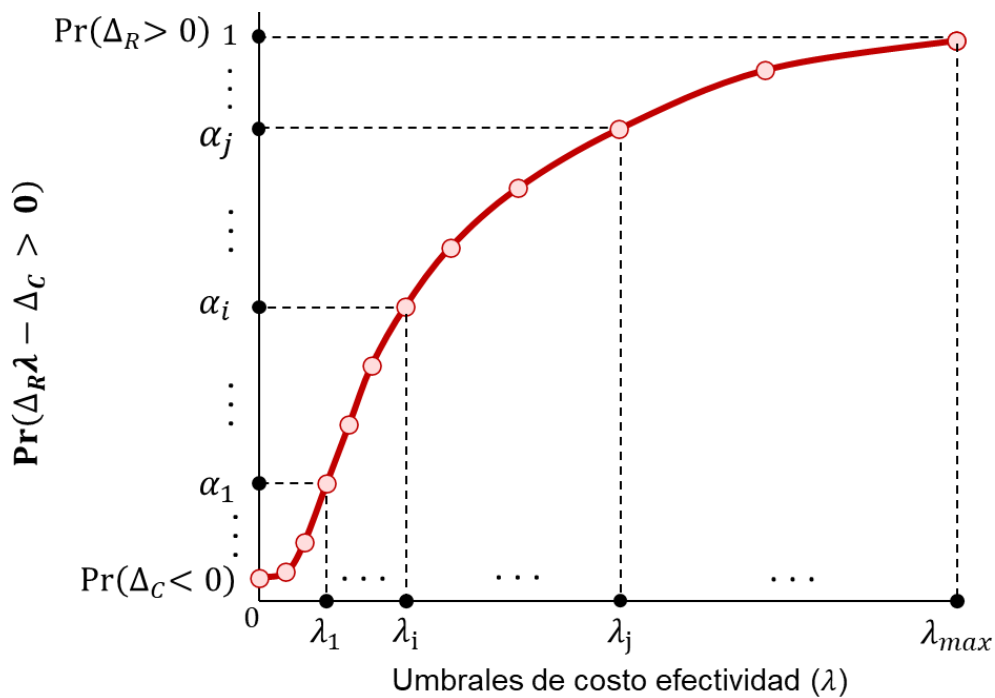
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

Una forma alternativa de concebir el BNI es como la distancia vertical, dentro de un plano de costo efectividad, entre el punto de intersección de los resultados y costos incrementales de la tecnología de interés (Δ_R, Δ_C) con el umbral (λ). En la figura 8 se aprecia el BNI para dos escenarios hipotéticos, en el primero de ellos se observa que la distancia entre el punto $P_2(\Delta_{R_2}, \Delta_{C_2})$ y $B_2(\Delta_{R_2}, \lambda\Delta_{R_2})$ es positiva ($b_\lambda > 0$), esto significa que la ganancia en resultados con la tecnología en cuestión es mayor a sus costos incrementales, por ende, se puede concluir que la intervención representa una alternativa costo efectiva. Finalmente, respecto al segundo escenario, se aprecia que la distancia entre el punto $P_1(\Delta_{R_1}, \Delta_{C_1})$ y $B_1(\Delta_{R_1}, \lambda\Delta_{R_1})$ es negativa ($b_\lambda < 0$), esto significa que la ganancia en resultados con la tecnología en cuestión es menor a sus costos incrementales y describe una tecnología de interés que no se constituye como una alternativa costo efectiva.

iv. La Curva de Aceptabilidad

La curva de aceptabilidad muestra la probabilidad de que una tecnología de interés pueda ser considerada costo efectiva, esto considerando un nivel dado de umbral de costo efectividad o disponibilidad máxima de pago. Entre las fortalezas que presenta esta herramienta se destaca la capacidad que posee para capturar la incertidumbre alrededor de la costo efectividad de una tecnología, ya que permite expresarla en términos de probabilidad, hecho que resulta más intuitivo para los responsables de la toma de decisión.

Figura A3. Representación de la curva de aceptabilidad



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Como se observa en la figura, esta curva permite determinar diferentes niveles de probabilidad según el nivel de umbral con el que se cuente, por ejemplo, para un umbral λ_1 se tendrá que $b_{\lambda_1} > 0$ con una probabilidad de α_1 ; es decir, la probabilidad de que la intervención de interés sea costo efectiva asciende a α_1 . Así, en la medida que el umbral tienda a un λ_{max} , entonces, la probabilidad de tener un b_λ mayor a cero ($\Pr(\Delta_R \lambda - \Delta_C > 0)$) tenderá a uno. Por lo tanto, la curva de aceptabilidad refleja que, a mayor λ , mayor será la probabilidad de que el medicamento de interés sea costo efectiva.