



Análisis de costo utilidad del trastuzumab para el tratamiento de adenocarcinoma avanzado de estómago HER2- positivo sin tratamiento previo antineoplásico de la enfermedad metastásica

Daniel Felipe Samacá Samacá

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Luis Esteban Orozco Ramírez, Magíster (MSc) en Economía

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita	(Samacá-Samacá, 2023)
Referencia	Samacá-Samacá, D., (2023). <i>Análisis de costo utilidad del trastuzumab para el tratamiento de adenocarcinoma avanzado de estómago HER2- positivo sin tratamiento previo antineoplásico de la enfermedad metastásica</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jair Albeiro Osorio Agudelo.

Jefe departamento: Claudia Cristina Medina.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A mis padres y mi familia por su constante apoyo.

Agradecimientos

Al docente Luis Esteban Orozco, por su constante apoyo durante la ejecución del proyecto.

Al Doctor Mauricio González por su acompañamiento como experto clínico.

Resumen

Introducción: El cáncer de estómago metastásico presenta una baja tasa de supervivencia. Los resultados del ensayo clínico de trastuzumab demostraron que, su adición a la quimioterapia mejora la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), sin embargo, su costo-utilidad no ha sido evaluada en el contexto Colombiano.

Objetivos: Determinar la costo-utilidad de trastuzumab, en combinación con quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago con sobreexpresión de HER2-positivo sin tratamiento previo antineoplásico.

Materiales y métodos: Se realizó un modelo de supervivencia particionado con tres estados de salud: SLP, progresión de la enfermedad (PE) y muerte, utilizando las curvas de SG y SLP reportadas en el ensayo clínico ToGA. Los desenlaces incluyeron la estimación de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años de vida ganados (AVG). Se utilizó la perspectiva del sistema de salud Colombiano. Las utilidades de los estados de salud se derivaron de la literatura. Se incluyeron los costos directos médicos. Los valores fueron expresados en pesos colombianos (COP) de 2022. Se realizaron análisis de sensibilidad para explorar la incertidumbre de los parámetros.

Resultados: La razón incremental de costo-efectividad por cada AVAC adicional con trastuzumab más quimioterapia fue de COP-160.512.387. La razón incremental de costo-efectividad por cada AVG con trastuzumab más quimioterapia fue de COP-110.363.904. Los resultados fueron consistentes en los análisis de sensibilidad.

Conclusión Con una disposición a pagar de 1 PIB per cápita de 2022 (28.324.240), trastuzumab más quimioterapia no representó es una alternativa costo-efectiva, desde la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano.

Palabras clave: Cáncer Gástrico, Análisis de Costo-Utilidad, Colombia

Abstract

Introduction: Metastatic stomach cancer has a low survival rate. The results of the clinical trial of trastuzumab demonstrated that its addition to chemotherapy improves overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), however, its cost-utility has not been evaluated in the Colombian context.

Objectives: To determine the cost-utility of trastuzumab, in combination with chemotherapy in patients with advanced HER2-positive overexpression of the stomach without prior antineoplastic therapy.

Materials and methods: A partitioned survival model was performed with three health states: PFS, disease progression (PE) and death, using the OS and PFS curves reported in the ToGA clinical trial. Outcomes included estimated quality-adjusted life years (QALYs) and years of life gained (YLL). The perspective of the Colombian health system was used. The utilities of health states were derived from the literature. Direct medical costs were included. The values were expressed in Colombian pesos (COP) of 2022. Sensitivity analyses were performed to explore parameter uncertainty.

Results: The incremental cost-effectiveness ratio for each additional QALY with trastuzumab plus chemotherapy was COP 160.512.387. The incremental cost-effectiveness ratio for each YLL with trastuzumab plus chemotherapy was COP 110.363.904. Results were consistent in sensitivity analyses.

Conclusion With a willingness to pay of 1 GDP per capita in 2022 (28.324.240), trastuzumab plus chemotherapy did not represent a cost-effective alternative, from the perspective of the Colombian Health System.

Keywords / Palabras clave: Stomach Neoplasms, Cost-Benefit Analysis, Colombia

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estimó 9,6 millones de muertes por cáncer para el 2020 (1). De acuerdo con los datos más recientes de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en 2020, América Latina y el Caribe reportaron una tasa de incidencia ajustada por edad de 178,4 cánceres por 100.000 habitantes, con una prevalencia a 5 años de 3.609.033 casos notificados (2).

En relación con los cánceres gástricos, para los países de América Latina, la prevalencia estimada a 5 años en 2020 fue de 95.507 casos notificados, mientras que la incidencia estandarizada por edad para 2020 fue de 8,3 por 100.000 habitantes (2). En el caso de Colombia, el cáncer de estómago ocupó la séptima posición entre los cánceres más prevalentes, con una prevalencia a 5 años de 11.611 casos y una incidencia estandarizada por edad de 12,8 por 100.000 habitantes; en relación con la mortalidad, se estimó que el cáncer de estómago presentó una tasa de 9,9 muertes por cada 100.000 habitantes, siendo el cáncer con mayor mortalidad para el 2020 (2).

La localización del tumor es uno de los principales factores pronósticos del cáncer de estómago; la tasa de supervivencia relativa a cinco años del cáncer de estómago entre 2011-2017 fue estimada en 70% para cánceres localizados, 32% para estadios regionales y 6% para estadios distantes (3).

Las opciones de tratamiento del cáncer de estómago son amplias, incluyendo la cirugía, la quimioterapia, la inmunoterapia, la radioterapia y la terapia dirigida (3). Particularmente, para pacientes con sobreexpresión del genoma HER2 positivo, la cual puede presentarse entre 6% y el 30% de los adenocarcinomas de estómago (4), se ha sugerido que trastuzumab, un anticuerpo monoclonal de una proteína del sistema inmunológico, que se dirige a HER2 puede beneficiar a pacientes con cáncer de estómago HER2 positivo avanzado al ser agregado al tratamiento con quimioterapia (3). Sin embargo, trastuzumab solo funciona si las células cancerosas tienen una alta sobreexpresión del HER2, por lo que se requiere analizar muestras del cáncer para detectarla antes de comenzar el tratamiento.

De acuerdo el reporte de la Cuenta de Alto Costo (CAC) de 2021, en Colombia, se reportaron 2.113 casos nuevos invasivos de cáncer de estómago, lo cual corresponde a una

proporción de casos nuevos estandarizada por edad de 4 casos por cada 100.000 habitantes; así mismo se reportó que el 50% de los casos fueron diagnosticados en estadio IV (5).

De acuerdo con el seguimiento que ha realizado la CAC, en el 2021 se identificó un crecimiento significativo en la prevalencia de casos de cáncer de estómago, la cual se estimó en 26,6 por 100.000 habitantes, mientras que entre 2015 y 2020, la prevalencia varió desde 12,51 hasta 20,25 por 100.000 habitantes (5).

Actualmente, Colombia reconoce el cáncer gástrico entre los 11 tipos de cáncer priorizados para el seguimiento de las enfermedades de alto costo (5), las cuales son patologías que generan gastos altos debido al costo de los tratamientos y medicamentos con un alto grado de complejidad o especialidad, entre ellos los medicamentos dirigidos a marcadores biológicos específicos. El alto costo de estas tecnologías es cubierto por el Sistema General de Seguridad Social en Salud, el cual tiene la responsabilidad de gestionar los recursos limitados para garantizar el derecho a la salud. Lo anterior, en adición al crecimiento exponencial que se ha reportado en los últimos años para esta enfermedad, hace necesario realizar la evaluación de las alternativas de tratamiento disponibles que han sido implementadas como primera línea de tratamiento, de manera que se pueda ofrecer información relevante para los tomadores de decisiones para promover una asignación eficiente de los recursos disponibles en el país, que a su vez, permita maximizar el bienestar de los beneficiarios del sistema de salud. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo determinar la costo-utilidad de trastuzumab, en combinación con quimioterapia con capecitabina o con 5-fluorouracilo en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago con sobreexpresión de HER2-positivo sin tratamiento previo antineoplásico de la enfermedad metastásica en Colombia, en comparación con quimioterapia sola.

Metodología

Pregunta de investigación

La presente evaluación económica estimó la razón incremental de costo-utilidad del uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma avanzado de estómago con sobreexpresión HER2-positivo sin tratamiento previo antineoplásico de la enfermedad metastásica desde la

perspectiva del Sistema de Salud Colombiano. Los desenlaces incluyeron la estimación de los años de vida ajustados por calidad y los años de vida ganados. Se utilizó la perspectiva recomendada por el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas del Instituto de Evaluaciones de Tecnología en Salud (IETS) de Colombia (6). Se incluyeron los costos de todos los recursos directos asociados al uso de trastuzumab y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes, sin incluir los posibles cambios en la productividad ni los gastos de bolsillo relacionados con el tratamiento (1).

Se estableció un horizonte temporal de 33 meses a partir de los datos de supervivencia global reportados en el ensayo clínico ToGA, la tasa de supervivencia a 5 años para cáncer en estadios distantes y el registro observacional de cáncer de estómago *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) (3,7,8). Se aplicó una tasa de descuento del 5% para los costos y efectos en salud (6).

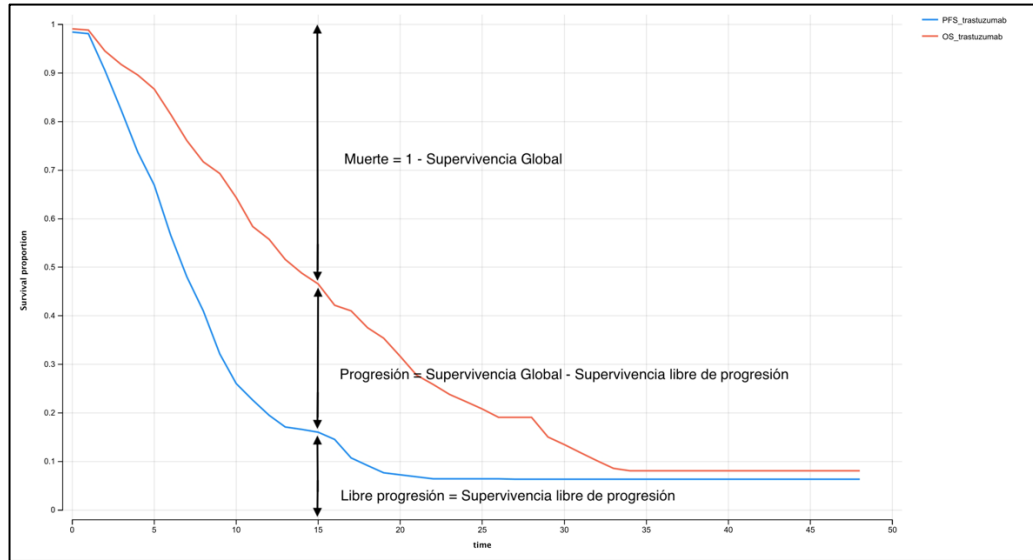
Modelo de decisión

Se utilizó un modelo de supervivencia particionado con tres estados de salud: libre de progresión (SLP), progresión de la enfermedad (PE) y muerte. En cada punto del tiempo, los pacientes que progresan son obtenidos de la diferencia entre la supervivencia global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP). La transición entre diferentes estados es unidireccional e irreversible. Al inicio de la simulación se asume que todos los pacientes inician en el estado de SLP y en el siguiente ciclo pueden permanecer en el mismo estado, progresar o pasar al estado muerte. Los pacientes que se pasan a PE solo pueden permanecer en dicho estado o morir. A cada estado de salud se le asignó un costo y una ponderación de utilidad determinada. Las probabilidades de transición entre los tres estados definidos se estimaron según la relación interdependiente de las curvas de SG y SLP, según la Figura 1.

La duración de los ciclos fue de tres meses, basada en el seguimiento y monitorización del tratamiento con trastuzumab, el cual se realiza de manera trimestral por medio de un ecocardiograma torácico, generando un costo diferencial en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Debido a que la duración del cada ciclo es corta (3 meses), no se realizó corrección de mitad de ciclo. Para el número de días por año se consideró una base de cálculo de

365,25 días y 52 semanas por año (días por semana: 7.04). El análisis estadístico se realizó en el programa R, mediante la interfaz RStudio utilizando el paquete heemod 0.14.4.

Figura 1. Estructura del modelo



Insumos del modelo

Probabilidades

Las curvas de SG y SLP fueron obtenidas del estudio ToGA, en donde trastuzumab, en combinación con quimioterapia, mostró superioridad a quimioterapia sola en términos de SG (HR: 0,74; IC95%: 0,60 a 0,91) y SLP (HR: 0,71; IC95%: 0,59 a 0,85) (7). La mediana de seguimiento fue de 18,6 meses (IQR: 11 a 25 meses) en el grupo de trastuzumab más quimioterapia 17,1 meses (IQR: 9 a 25) en el grupo de quimioterapia sola.

Las curvas de SG y SLP se digitalizaron utilizando un digitalizador de gráficas (WebPlotDigitizer versión 4.6). La información a nivel del paciente se reconstruyó utilizando la metodología de Guyot et al. (9). Para el ajuste de un horizonte temporal y la ejecución del análisis de sensibilidad probabilístico fue necesario ajustar la SG y la SLP observadas a funciones paramétricas de supervivencia. Las funciones paramétricas evaluadas fueron: *Log Logística*, *Weibull*, *Log Normal*, *Gamma* y *Exponencial*. Se seleccionó el modelo más adecuado basado en el criterio de información de Akaike (AIC) y los criterios de información bayesianos (BIC) El caso de supervivencia global, se seleccionó la función log-logística para brazo de trastuzumab, y la

weibull para quimioterapia sola; mientras que, para la supervivencia libre de progresión, se seleccionó la función log-logística para ambos tratamientos (Anexo 1).

Ponderaciones de utilidad

Para determinar las ponderaciones de utilidad necesarias para el cálculo de los años de vida ajustados por calidad se realizó una revisión de literatura dirigida tanto de estimaciones específicas del estudio ToGA, como de evaluaciones de costo-utilidad de trastuzumab en cáncer gástrico, para rastrear las fuentes utilizadas. La búsqueda de literatura se realizó en Medline (Ovid), utilizando una estrategia de búsqueda basada en vocabulario controlado (MeSH) y lenguaje libre, y utilizando expansión controlada de términos, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos (anexo). Se identificaron un total de 274 referencias, las cuales fueron evaluadas por medio de la revisión de título y resumen para determinar su posible inclusión. Finalmente se identificaron cinco evaluaciones económicas de trastuzumab en la población de interés. Las evaluaciones de trastuzumab en cáncer gástrico de Franchi et al. y Li et al. (10,11) evaluaron únicamente años de vida ganados. Las evaluaciones de Shiroiwa y Spackman de trastuzumab para cáncer gástrico utilizaron una ponderación de utilidad basada en los resultados del calidad de vida del estudio ToGA, y ajustadas por un algoritmo poblacional (12,13); sin embargo, al identificar la fuente del estudio ToGA, los resultados de calidad de vida se encuentran publicados en formato de resumen de congreso, sin información completa de la metodología para la estimación de calidad de vida y el establecimiento de las utilidades. Finalmente, la evaluación económica de trastuzumab para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico HER2+ realizada por Wu et al. (14), se basó en las utilidades estimadas en el estudio de Sakamaki et al. realizado con farmacéuticos y enfermeras oncológicas involucrados en la atención de pacientes Japoneses con cáncer gástrico tratados con quimioterapia (15), las cuales fueron consideradas como la mejor fuente disponible debido a su reporte en el método de estimación y la disponibilidad de resultados dos estados de salud: libre progresión y progresión de la enfermedad. Se tomó una utilidad de 0,68 y 0,50, para los estadios de SLP y PE, respectivamente, las cuales fueron estimadas por el método *time trade-off* (15).

Los parámetros utilizados para el modelo se presentan en la **Error! Reference source not found.** Entre los insumos se utilizaron los parámetros de forma (shape) y escala (scale) de las distribuciones ajustadas para cada tratamiento, para la curva de SG y SLP.

Tabla 1. *Parámetros del modelo*

Parámetros de las distribuciones de supervivencia global y supervivencia libre de progresión				
<i>Tratamiento</i>	<i>Desenlace</i>	<i>Distribución</i>	<i>Parámetro Shape</i>	<i>Parámetro Scale</i>
Trastuzumab más quimioterapia	SG	<i>log-logistic</i>	1.799	13.521
Trastuzumab más quimioterapia	SLP	<i>log-logistic</i>	2.085	6.736
Quimioterapia	SG	<i>Weibull</i>	1.3079	14.60
Quimioterapia	SLP	<i>log-logistic</i>	2.059	5.006
Ponderaciones de utilidad				
Estado			Ponderación de utilidad	
SLP			0,68	
PD			0,50	

SG: Supervivencia Global; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; PD: Progresión de la enfermedad.

Costos

Descripción del tratamiento

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado (ATC-L01FD01) que pertenece al grupo de agentes antineoplásicos, específicamente, los inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (16). El medicamento es comercializado como líquido inyectable o como polvo liofilizado para reconstrucción en solución para perfusión (17,18). En Colombia, trastuzumab cuenta con registro Invima indicado en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa, en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2- positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica (19).

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso; la dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la

dosis de inicio. Su uso es recomendado hasta la progresión de la enfermedad (17,18). En el modelo, se asumió que un paciente típico tenía un peso de 65 kg, una altura de 1,64 m y una superficie corporal de 1,72 m² (14).

En el ensayo clínico ToGA, tanto los pacientes tratados en el grupo de intervención como en el grupo de control recibieron quimioterapia bajo el mismo esquema de tratamiento: un 87% recibieron capecitabina más cisplatino y un 13% recibieron fluorouracilo más cisplatino (7). Considerando la equivalencia de la administración de la quimioterapia entre ambos grupos, se determinó que el costo de la quimioterapia es equivalente en ambos grupos; al no haber una diferenciación en el costo, el costo de la quimioterapia no fue estimado. Este supuesto fue evaluado y confirmado en la consulta con el oncólogo clínico Dr. Mauricio González.

Tratamiento de la progresión

El tratamiento en el estado de progresión de la enfermedad se determinó a partir del esquema recomendado como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2+, el cual consiste en un esquema combinado de paclitaxel 80mg/m² en ciclos de 28 días (inyectado el día 1, 8 y 15) con ramucirumab 8mg/kg en ciclos de 28 días (inyectado el día 1 y 15) (20). El tratamiento en progresión incluyó la administración de la premedicación con dexametasona y el costo de la administración de la politerapia antineoplásica de alta toxicidad (CUPS 992505). De acuerdo con la validación con el experto clínico, el esquema utilizado en progresión de la enfermedad es el mismo para los pacientes tratados con trastuzumab más quimioterapia que para los pacientes tratados con quimioterapia sola.

Costos asociados a los tratamientos

Se utilizó un método de microcosteo, siguiendo las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas del IETS (6). En principio se realizó una búsqueda dirigida de Guías de Práctica Clínica sobre el tratamiento de la enfermedad de interés, y una identificación de las fichas técnicas y evaluaciones económicas de la intervención de interés, con el objetivo de determinar posibles elementos necesarios de incluir en el cálculo de los costos en la evaluación. La búsqueda preliminar de fuentes indicó que los costos asociados pueden incluir la realización de pruebas de HER2, la adquisición y administración de fármacos, la monitorización

durante la supervivencia libre de progresión, el tratamiento de eventos adversos, el diagnóstico por imágenes, y costos de atención de apoyo después de la progresión de la enfermedad (segunda línea de tratamiento con quimioterapia) (12–14,17,18,21).

La identificación de prestaciones relacionadas al tratamiento se realizó por medio de una búsqueda en el Sistema de Información de Prestaciones de Salud – RIPS, aplicando los filtros de los códigos CIE-10 recomendados por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (20). Considerando que la consulta en RIPS se utilizó para la identificación de costos, se extrajo la información para el año 2019, evitando el posible impacto que tuvo la pandemia en el acceso a servicios en salud.

La identificación y medición de los costos se validó con el Dr. Mauricio González, oncólogo clínico, con experiencia en la condición de salud y el uso de la tecnología de evaluación. De acuerdo con esta consulta, se consideró que el único costo diferencial entre ambas alternativas de tratamiento es el monitoreo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), necesario con el tratamiento con trastuzumab, el cual se realiza cada tres meses en todos los pacientes tratados con trastuzumab por medio de un ecocardiograma torácico (CUPS 881202). Los demás procedimientos identificados (prueba HER2, exámenes clínicos, manejo de eventos adversos) suceden de manera similar entre ambas opciones de tratamiento, por lo cual, el experto validó la ausencia de un costo incremental relacionado con dichos procedimientos.

Para la valoración del costo de trastuzumab, y de los tratamientos utilizados en el estadio de progresión de la enfermedad se consultó el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) 2022. En el caso de trastuzumab se incluyeron las presentaciones comerciales de líquido inyectable y sólido inyectable. Se aplicaron los filtros de operación de venta, laboratorio que elabora o importa el medicamento y unidad de factura de presentación comercial. Para la valoración del precio de los medicamentos se calculó el precio por unidad mínima de concentración (UMC) como un promedio ponderado por las unidades vendidas (Anexo 2). Si valor de venta del SISMED es superior al valor reportado por la Circular 013 de 2022 de la Comisión Nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos, se reemplazó por este último.

Para estimar el costo de la administración de la quimioterapia se utilizó el estudio de suficiencia de la UPC del año 2021, con los precios actualizados al 2022 por medio de la tasa de

inflación, la cual se ajustó tomando como fuente la serie de empalme del IPC 2003-2023 publicada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE (22); se obtuvo una tasa de inflación de 1,13, calculada como la razón entre el reporte de diciembre 2022 y diciembre de 2021. El costo de los medicamentos y procedimientos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Costos incluidos en el modelo

Costos incluidos en el modelo (por ciclo)					
Evento	Tecnología	Dosis	Costo promedio	Costo mínimo	Costo máximo
Costo del medicamento	Trastuzumab	8mg/kg q3w 6mg/kg q3w	20.475.594	20.533.690	21.559.358
Costo de monitorización CUPS 881202	Trastuzumab	-	-	216.235	-
Costo de la progresión (PD)*	Paclitaxel más ramucirumab	80 mg/m ² 8 mg/Kg	64.403.976	64.493.745	64.548.032

PD: Progresión de la enfermedad.

*Incluye premedicación y costo de administración de la quimioterapia

Análisis de sensibilidad y regla de decisión

Para estimar la incertidumbre del modelo y de las estimaciones de los parámetros, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos multivariados, representados por medio del diagrama de tornado, modificando los valores mínimos o máximos de los parámetros de entrada del caso base del modelo y los costos del tratamiento. Así mismo, se evaluó la incertidumbre de todos los parámetros simultáneamente mediante la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico, en el cual se asignó distribuciones de probabilidad a las variables clave del modelo.

Los análisis de sensibilidad se realizaron utilizando los valores mínimos y máximos del costo de los tratamientos, así como los intervalos de confianza del 95% (IC95%) en el caso de los parámetros de las distribuciones ajustadas. En el caso de análisis de sensibilidad probabilístico se asignó una distribución triangular con el valor promedio y los valores mínimo, máximos o límites inferiores y superiores del IC95%, según corresponda. Se determinó que la distribución triangular era más adecuada debido a que los valores promedio son los más probables, en comparación con

los valores mínimos, máximos o del IC95%, logrando una representación más adecuada del costo y el beneficio de las intervenciones. Se realizaron 10.000 simulaciones Monte Carlo para el análisis probabilístico. Los costos de procedimientos estimados con base en el estudio de suficiencia 2021 no presentan valores mínimos y máximos, por lo cual, no fueron considerados en el análisis de sensibilidad.

Se calculó la relación incremental de costo-efectividad (RICE) para indicar el costo adicional por cada unidad de beneficio en salud (años de vida ganados y años de vida ajustados por calidad). Se consideró costo-efectiva a una intervención cuyos beneficios en salud son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si el $RICE < \lambda$ (23). Siendo λ el umbral de costo-efectividad, utilizando como referente 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita (intervención como “costo-efectiva”) y 3 PIB per cápita (intervención “potencialmente costo-efectiva”). Los valores fueron expresados en pesos colombianos (COP) para el año 2022. Se tomó como valor de 1 PIB per cápita un total de COP 28.324.240, basado en el PIB y el total de población proyectada por el DANE para 2022 (24,25).

Resultados

En el caso base, trastuzumab más quimioterapia genera un incremento en 0,25 años de vida ajustados por calidad, y 0,36 años de vida ganados, en comparación con quimioterapia sola, con un costo incremental de 39.483.559 COP. La RICE por cada año de vida ajustado por calidad adicional con trastuzumab más quimioterapia fue de COP 160.512.387 y la RICE por cada año de vida ganado con trastuzumab más quimioterapia fue de COP 110.363.904. Con una disposición a pagar de 1 PIB per cápita, trastuzumab más quimioterapia no es una alternativa costo-efectiva.

Tabla 3. Resultados Razón Incremental de Costo-Efectividad

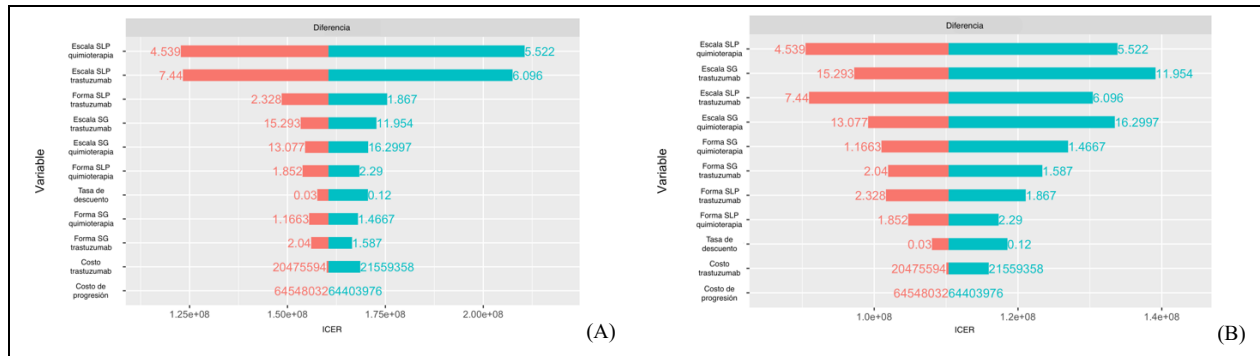
Años de vida ajustados por calidad					
Alternativas	Efectividad esperada	Efectividad Incremental	Costos esperados (COP)	Costo Incremental (COP)	RICE
Quimioterapia	1,42	-	44.432.506	-	--
Trastuzumab quimioterapia	1,66	0,25	83.916.065	39.483.559	160.512.387
Años de vida ganados					

Alternativas	Efectividad esperada	Efectividad Incremental	Costos esperados (COP)	Costo Incremental (COP)	RICE
Quimioterapia	2,26	-	44.432.506	-	-
Trastuzumab quimioterapia	2,62	0,36	83.916.065	39.483.559	110.363.904

Análisis de sensibilidad

Los resultados del caso base fueron consistentes en los diferentes análisis de sensibilidad. La Figura 2 presenta los resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Las variables con mayor impacto en la RICE para los desenlaces de años de vida ajustados por calidad y de años de vida ganados fueron los parámetros relacionados con las distribuciones ajustadas de las curvas de SG y SLP; es decir, las variables con mayor impacto en el modelo son las probabilidades de progresión o muerte de los tratamientos evaluados. Sin embargo, en ninguno de los casos, la modificación de los parámetros de las distribuciones refleja un cambio en regla de decisión de la costo-efectividad de trastuzumab más quimioterapia, es decir, en ninguno de los escenarios trastuzumab más quimioterapia fue costo-efectivo o potencialmente costo-efectivo.

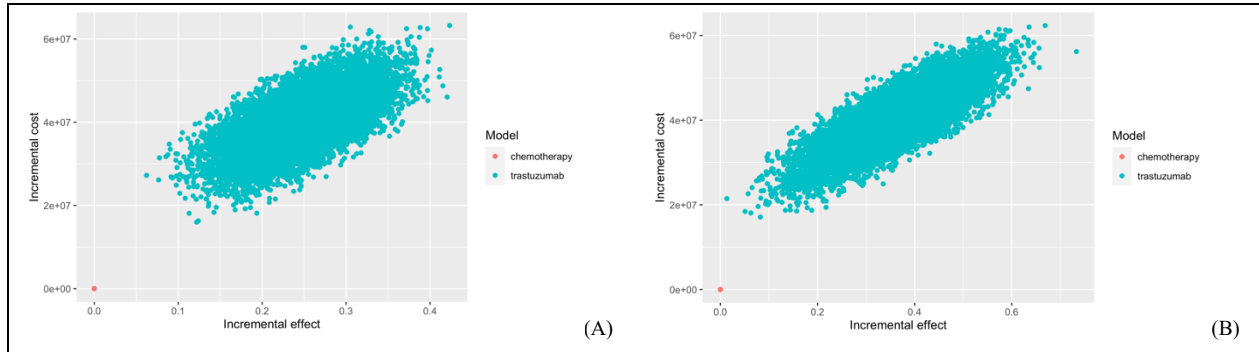
Figura 2. Análisis de sensibilidad determinístico



(A) Modelo para años de vida ajustados por calidad. (B) Modelo para años de vida ganados.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico mostraron que cada año de vida ajustado por calidad adicional con trastuzumab más quimioterapia genera un valor de COP 162.903.912 y por cada año de vida ganado fue de COP 112.172.636. La Figura 3 presenta la RICE producto de las simulaciones Monte Carlo. Ambos valores fueron mayores a los resultados del caso base; sin embargo, en ninguno de los casos se modificó la decisión sobre la costo-efectividad de trastuzumab más quimioterapia.

Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico



(A) Modelo para años de vida ajustados por calidad. (B) Modelo para años de vida ganados.

Discusión

La presente evaluación económica encontró que, bajo una disposición a pagar de 1 PIB per cápita de 2022, trastuzumab más quimioterapia no es costo-efectivo desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. Estos resultados fueron consistentes a través de los análisis de sensibilidad. Sin embargo, el análisis determinístico sugirió que las variables con mayor impacto en la modificación de la RICE se relacionan con los beneficios clínicos de trastuzumab en combinación con quimioterapia, determinados por las curvas de SG y SLP. Lo anterior permite explicar que, con un incremento en efectividad de tan solo 0,25 años de vida ajustados por calidad (AVAC) y 0,36 años de vida ganados (AVG), y considerando el costo de su implementación, trastuzumab más quimioterapia no alcance el umbral establecido de costo incremental por unidad de beneficio clínico adicional.

Los resultados del presente estudio son consistentes con evaluaciones económicas de trastuzumab en otros países. Wu et al. evaluaron la costo-utilidad de trastuzumab más quimioterapia para pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2+ desde la perspectiva de la sociedad de China, encontrando que trastuzumab con quimioterapia aumentó el costo y los AVAC en US\$56.004,30 (año-2010) y 0,18, respectivamente, en comparación con la quimioterapia sola, resultando en una RICE de \$251.667,10 por AVAC ganado, siendo no costo-efectivo (14). Así mismo, la evaluación realizada en Reino Unido encontró que trastuzumab, en combinación con capecitabina y cisplatino resultó en una RICE de £71.637 por AVAC ganado (año 2010), siendo no costo-efectiva frente a un umbral estimado entre £45.000 -£50.000 por AVAC (13).

La efectividad incremental encontrada consistentemente en las evaluaciones económicas de trastuzumab más quimioterapia se explica a partir de los hallazgos del ensayo clínico ToGA, en donde, si bien los resultados de efectividad de trastuzumab más quimioterapia mostraron una reducción del riesgo instantáneo de muerte del 26% (HR: 0,74; IC95%: 0,60 a 0,91), y del riesgo de muerte o progresión del 29% (HR: 0,71; IC95%: 0,59 a 0,85), al analizar los resultados en términos absolutos, la mediana de supervivencia de trastuzumab más quimioterapia fue aproximadamente 2 meses más larga que la mediana de los pacientes tratados solo con quimioterapia (13,8 meses [IC95%: 12 a 16] vs 11,1 meses [IC95%: 11 a 13]) (7). Si bien este beneficio es bajo al evaluar el costo incremental por una unidad anual (1 año de vida ganado o 1

año de vida ajustado por calidad adicional), es importante reconocer el pronóstico de la población con cáncer gástrico en estadios metastásico; por ejemplo, el comité de evaluación de Reino Unido, en conexión con las recomendaciones de final de la vida reconoce que trastuzumab más quimioterapia no es una alternativa costo-efectiva pero probablemente confiere un beneficio en la mortalidad de más de tres meses (13,21).

Por otra parte, los resultados de Shiroiwa et al. en cáncer avanzado HER2 positivo, mostraron que la adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia solo es costo-efectivo, desde la perspectiva del sistema de salud japonés, en el subgrupo de pacientes con inmunohistoquímica 3 y resultado positivo confirmatorio de la prueba Fish, con una RICE de €55.000 por AVAC ganado (12). Esto se alinea con los resultados clínicos reportados en estudio ToGA, en donde el subgrupo de pacientes con resultados de la prueba de inmunohistoquímica 3 y resultado positivo confirmatorio de la prueba Fish obtuvieron un beneficio mayor en términos de efectividad, con una reducción relativa del riesgo instantáneo de muerte del 42% (HR: 0,58; IC95% 0,41 a 0,81), y una diferencia mayor en las medianas de supervivencia (17,9 meses frente a 12,3 meses, en el grupo control) (7). Si bien, estos resultados podrían sugerir que en subgrupos poblacionales específicos, la adición de trastuzumab puede ser costo-efectiva, actualmente, las recomendaciones del panel de expertos de la GPC en proceso de desarrollo para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico en Colombia no especifican la realización de una prueba confirmatoria FISH, o un nivel de inmunohistoquímica requerido para el tratamiento con trastuzumab (26). Así mismo, el presente proyecto no identificó poblaciones prioritarias ni estableció el impacto en diferentes individuos. La falta de análisis por subgrupos o subpoblaciones en la presente evaluación económica es una limitación que podría ser evaluada en futuras investigaciones, en línea con los ajustes realizados en las GPC locales que se encuentran en proceso.

En relación con los lineamientos actuales para el tratamiento del cáncer gástrico, si bien la adición de trastuzumab a la quimioterapia es considerada la primera línea de tratamiento para la población en estadios avanzados HER2+, actualmente, el ensayo clínico KEYNOTE-811 está evaluando la adición de pembrolizumab al esquema de trastuzumab más quimioterapia, en pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2+. Si bien el seguimiento para SG y SLP aún no ha sido finalizado, los resultados preliminares de este estudio sugieren un beneficio con la adición de pembrolizumab en términos de la respuesta objetiva y la reducción del tamaño del tumor (27).

En este sentido, es posible que los resultados finales del estudio KEYNOTE-811 modifiquen los lineamientos actuales de la práctica clínica, lo cual podrá generar la necesidad de evaluar la costo-efectividad de este nuevo esquema de tratamiento.

Finalmente es importante mencionar que el presente estudio tiene algunas limitaciones, por una parte, si bien se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la incertidumbre de los parámetros, no se realizó una evaluación de la incertidumbre metodológica basada en los supuestos del análisis, tales como la no diferencia en la ocurrencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con ambas alternativas evaluadas (lo que conlleva a no costear el manejo de eventos adversos). En relación con este supuesto, la decisión de no costear de los eventos adversos debido a una similitud en la frecuencia entre ambas alternativas fue reportado en la evaluación de trastuzumab para cáncer gástrico HER2+ de Shiroya et al. (12); en contraste, al modelo de Wu et al. quienes sí incluyeron el costo del manejo de eventos adversos relacionados con trastuzumab (14); en ambos casos, las conclusiones de los estudios fueron consistentes con los hallazgos de la presente investigación, disminuyendo el posible impacto relacionado con este supuesto. Por último, la presente investigación no involucró pacientes o población destinataria de los tratamientos, por lo cual no es posible integrar su perspectiva en los hallazgos del estudio.

Conclusión

La adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de estómago avanzado no es una estrategia costo-efectiva, desde una perspectiva del Sistema de Salud Colombiano. Esta conclusión no fue modificada en los análisis de sensibilidad realizados, por lo que es poco probable que la incertidumbre en torno a los parámetros del modelo cambie los resultados.

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia. Daniel Samacá-Samacá declara ser epidemiólogo del equipo de Real-World Insights de IQVIA Solutions, empresa que ha realizado evaluaciones de tecnologías en salud financiadas por Roche Colombia.

Referencias

1. World Health Organization. Cancer. 2022.
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. 2020.
3. American Cancer Society. Stomach Cancer. 2022.
4. Kelly CM, Janjigian YY. The genomics and therapeutics of HER2-positive gastric cancer—from trastuzumab and beyond. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(5):750–62.
5. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación de cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Bogotá, Colombia; 2022.
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. IETS Bogotá; 2014.
7. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9742):687–97.
8. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*. 2011 Jun;2(2):77–84.
9. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:1–13.
10. Franchi M, Tritto R, Torroni L, Reno C, La Vecchia C, Corrao G. Effectiveness and healthcare cost of adding trastuzumab to standard chemotherapy for first-line treatment of metastatic gastric cancer: a Population-Based Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1691.
11. Li Q, Lv M, Jiang H, Wang Y, Yu S, Li W, et al. A prospective observational study on the optimal maintenance strategy in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab-based therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146:287–95.
12. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1273–8.

13. Spackman E, Rice S, Norman G, Suh D-C, Eastwood A, Palmer S. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:185–94.
14. Wu B, Ye M, Chen H, Shen JF. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context. *Clin Ther*. 2012;34(2):468–79.
15. Sakamaki H, Ikeda S, Yajima S, Ikegami N, Tanaka K, Shimizu H, et al. Cost-utility analysis of the oral fluoropyrimidine S-1 versus conventional intravenous chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. *Open Health Serv Policy J*. 2009;2(1).
16. World Health Organization. ATC/Index.
17. European Medicines Agency. Ficha técnica Herceptin.
18. Food and Drugs Administration. HERCEPTIN® (trastuzumab).
19. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas. 2022.
20. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Cáncer de estómago - esquemas de tratamiento y códigos CUPS.
21. Norman G, Rice S, Spackman E, Stirk L, Danso-Appiah A, Suh D, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. *Heal Technol Assess*. 2011;15(Suppl 1):33–42.
22. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Índice de Precios al Consumidor (IPC). 2022.
23. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press; 2015.
24. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Producto Interno Bruto (PIB). 2023.
25. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Actualización post covid-19. Proyecciones de población nacional por área, sexo y edad. 2023.
26. Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones panel de expertos - guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico. 2021.
27. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-

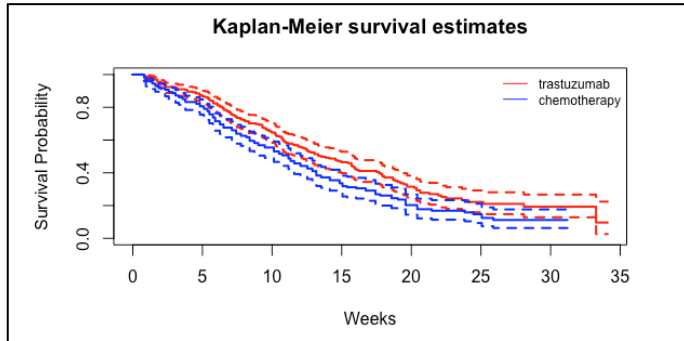
811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* [Internet]. 2021;600(7890):727–30. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>

Anexos

Anexo 1. Probabilidades y funciones paramétricas

Supervivencia global

a. Kaplan Meier de la supervivencia global reportada en el estudio ToGA

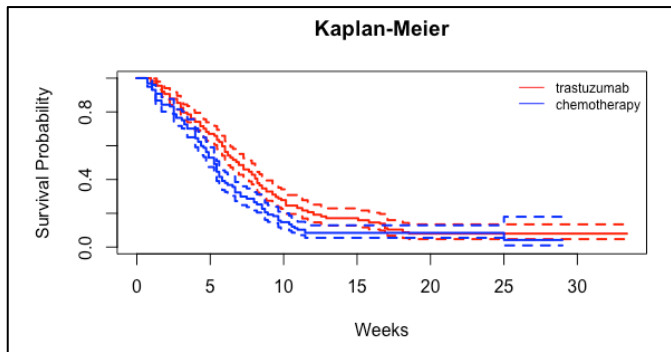


b. Bondad de ajuste de las funciones paramétricas de la supervivencia global

Modelo paramétrico	Trastuzumab		Quimioterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	1337.842	1341.526	1384.838	1388.508
Weibull	1315.005	1322.373	1368.358	1375.698
Log-normal	1318.453	1325.820	1372.879	1380.219
Log-logística	1313.971	1321.338	1368.927	1376.267
Gompertz	1326.790	1334.157	1378.741	1386.081
Gamma	1314.501	1325.552	1367.717	1378.727

Supervivencia libre de progresión

a. Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión reportada en el estudio ToGA



b. Bondad de ajuste de las funciones paramétricas de la supervivencia libre de progresión

Modelo paramétrico	Trastuzumab		Quimioterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	1431.025	1434.709	1419.535	1423.205
Weibull	1410.923	1418.291	1391.194	1398.533
Log-normal	1367.354	1374.721	1370.213	1377.553
Log-logística	1364.363	1371.730	1366.461	1373.801
Gompertz	1432.954	1440.321	1417.737	1425.077

Gamma	1367.993	1379.044	1371.199	1382.209
-------	----------	----------	----------	----------