

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD
(CONETEC)

Pembrolizumab en primera línea de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°22

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2021.

Fecha de publicación: Mayo de 2022.



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 22.

Pembrolizumab en primera línea de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente al **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)**:

Verónica Alfie - Lucas Perelli - Fernando Argento - Carlos Rojas - Luciano Cermigiani - Andrea Alcaraz.

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales - Lucas González.

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de cabeza y cuello es un grupo de patologías oncológicas con origen predominante en las células escamosas de las mucosas del tracto aerodigestivo superior (labios, lengua, cavidad oral, cavidad nasal, faringe y laringe). Sus principales factores de riesgo son el consumo de tabaco, alcohol, infección por virus del papiloma humano e infección por el virus de Epstein-Barr. Afecta principalmente a hombres y suele diagnosticarse con mayor frecuencia luego de los 50 años.

El tratamiento, y por lo tanto el pronóstico, depende en gran medida del estadio en el cual es detectada la enfermedad. En etapas tempranas suele hacerse mediante cirugía o radioterapia, siendo alta la tasa de sobrevida global a los 5 años. Sin embargo, cuando se diagnostica en estadios avanzados suele ser necesario recurrir a estas terapias más el agregado de quimioterapia. A su vez, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico, recurrente, o no pasible de ser tratados quirúrgicamente, el pronóstico es considerablemente peor, asociado a un gran deterioro en la calidad de vida y con una sobrevida estimada a los cinco años menor al 30%.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que potencia la respuesta inmune contra el tumor actuando sobre el receptor del PD-1 (sus siglas del inglés, *Programmed Death-1*). Este fármaco fue aprobado en Argentina para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico.

El objetivo del presente informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura, evaluaciones de tecnología sanitarias y aspectos económicos del uso de pembrolizumab como monoterapia o combinado con quimioterapia, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello escamoso metastásico, recurrente o no pasible de tratamiento quirúrgico.

Como resultado se incluyeron un estudio aleatorizado, cuatro guías de práctica clínica, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias, nueve políticas de cobertura, un estudio económico y se realizó un análisis de impacto presupuestario. Con evidencia de alta calidad, se observó que el uso de pembrolizumab en monoterapia, o asociado a quimioterapia, comparado al uso del esquema estándar de cuidado (cetuximab más quimioterapia) produce una mejoría en la sobrevida global de los pacientes. La misma es más marcada cuanto mayor sea el porcentaje de expresión del receptor del PD-1. En cuanto a otros desenlaces, no hubo diferencias entre ambos tratamientos en la sobrevida libre de progresión, y no se dispone de datos acerca de calidad de vida. Los eventos adversos fueron comparativamente menores cuando se utilizó pembrolizumab en monoterapia respecto a cetuximab más quimioterapia, pero similares cuando se utilizó pembrolizumab en combinación con quimioterapia.

Las principales guías de práctica clínica acerca del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recomiendan el uso de pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia para esta indicación. En cuanto a las políticas de cobertura, ninguno de los países de la región relevados hace referencia explícita a la inclusión de pembrolizumab para esta indicación. Entre los países de altos ingresos relevados, Australia y España no brindan cobertura, mientras que, Canadá, Escocia, Alemania, el Reino Unido y aseguradoras privadas de Estados Unidos sí lo hacen para esta indicación.

Un estudio de costo-efectividad realizado en la Argentina estimó que el uso de pembrolizumab frente a cetuximab más quimioterapia en tumores con niveles de CPS ≥ 1 podría ser considerado costo-efectivo en un subsector del sistema de salud al contemplar un umbral de pago de tres productos brutos internos per cápita.

La Mesa Técnica de forma global clasificó el beneficio observado de pembrolizumab en la indicación y subpoblación evaluada como moderado, y los riesgos de pequeños a insignificantes, respecto a cetuximab con quimioterapia. La evidencia relevada fue clasificada de moderada a alta certeza. Su incorporación en la indicación evaluada conllevaría a un gasto extenso para el sistema sanitario argentino, según una evaluación económica de baja certeza. Finalmente, se concluyó que, en la subpoblación evaluada, la incorporación de esta tecnología podría desde no tener impacto en la equidad hasta favorecer probablemente la equidad, y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo.

La Mesa de Recomendación definió no recomendar la cobertura para pembrolizumab en la indicación evaluada según los términos discutidos.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO.....	3
CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN	6
INTRODUCCIÓN.....	7
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	7
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	7
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA	9
METODOLOGÍA.....	10
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	10
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS	11
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	11
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	12
RESULTADOS.....	14
EVIDENCIA CLÍNICA	15
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	16
EVIDENCIA ECONÓMICA.....	20
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	23
APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA.....	26
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES	26
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.....	27
PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD.....	27
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA	28
CONCLUSIONES.....	29
PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN	30
MESA TÉCNICA	30
MESA DE RECOMENDACIONES	32
CONSULTA PÚBLICA.....	34
REFERENCIAS.....	35

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es un grupo de patologías oncológicas con origen predominante en las células escamosas de las mucosas del tracto aerodigestivo superior (labios, lengua, cavidad oral, cavidad nasal, faringe y laringe). En Argentina se diagnostican anualmente más de 3.200 casos y 1.900 muertes por esta causa, siendo sus principales factores de riesgo el consumo de tabaco, alcohol, la infección por el virus del papiloma humano o por el virus de Epstein-Barr. Cuando se diagnostica en estadio temprano I o II (30-40% de los casos) el tratamiento suele hacerse mediante cirugía o radioterapia, siendo la tasa de supervivencia global (SG) a los 5 años de 70 a 90%. Sin embargo, cuando se diagnostica en estadio avanzado III/IV, se suelen asociar estas y otras terapias (cirugía, radio y quimioterapia). En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente el pronóstico es considerablemente peor, con una supervivencia a los cinco años menor al 30% y con un gran deterioro en la calidad de vida de estos pacientes.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la interacción entre el receptor de la proteína de muerte celular programada (PD-1, sus siglas del inglés *Programmed Death 1*) y sus ligandos (PD-L1, su sigla del inglés *Programmed Death Ligand 1*) potenciando la respuesta inmune contra el tumor. Este fármaco es una terapia de alto costo que fue aprobada en Argentina para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico.

Se postula que la utilización de pembrolizumab en primera línea de tratamiento mejoraría la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (orofaríngeo, cavidad oral, hipofaríngeo o laringe) metastásico o recurrente o no pasible de tratamiento local con intención curativa.

INTRODUCCIÓN

Se denomina cáncer de cabeza y cuello (CCyC) a un grupo de patologías oncológicas con origen predominante en células escamosas que se desarrollan en el tracto aerodigestivo superior (labios, lengua, cavidad oral, cavidad nasal, faringe y laringe). Los factores de riesgo identificados son el consumo de tabaco, el alcoholismo, la infección por el virus del papiloma humano y el virus Epstein-Barr.¹

El tratamiento del CCyC es multimodal, dependiendo la elección del mismo principalmente del estadio y la localización del tumor primario.² En estadios avanzados, como los estadios III/IV, se suelen asociar terapias (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia), siendo la secuencia del tratamiento una decisión a tomar por un equipo multidisciplinario considerando el tamaño del tumor primario, la localización y número de sitios de metástasis, accesibilidad y posible toxicidad de órganos cercanos. En los casos de progresión al tratamiento y enfermedad irreseccable no existe un tratamiento estándar. Entre las opciones se cuentan la combinación de re-irradiación con o sin terapia sistémica, terapia sistémica únicamente o el mejor cuidado de soporte.

Pembrolizumab se propone en primera línea de tratamiento como monoterapia, o combinado con quimioterapia (5-fluorouracilo más platinos) por lo que el presente informe evalúa si su utilización en pacientes con CCyC metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa se asocia a beneficios en términos de sobrevida, calidad de vida y costos, en comparación con el tratamiento habitual, en primera línea de tratamiento.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

En todo el mundo, el cáncer de cabeza y cuello representa aproximadamente 900.000 casos y más de 400.000 muertes al año.³ En Argentina, según datos del estudio de carga global de enfermedad del año 2019 (GBD, del inglés *Global Burden of Disease*) cada año se diagnostican más de 3.400 casos, 3.200 muertes y se pierden más de 9.000 años de vida ajustados por calidad por esta causa.⁴ El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés *International Agency for Research on Cancer*) estimó para nuestro país una incidencia de 3.317 casos y 1.677 muertes durante el año 2.020.⁵

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor de la interacción del receptor de proteína de muerte celular programada (PD-1) con sus ligandos (PD-L1).⁶ Las vías de los puntos de control inmunitarios regulan negativamente la activación de las células T para reducir la posibilidad de un ataque inmunológico contra los tejidos normales; sin embargo, las células cancerosas pueden aprovechar estas vías inhibitoras para resistir la detección o evitar la eliminación por parte del sistema inmunológico adaptativo. El bloqueo de la vía de señalización PD-1/PD-L1 permite que las células T específicas activadas destruyan las células tumorales y secreten citoquinas para restaurar las respuestas inmunitarias antitumorales.

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drugs Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla

del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) dieron su aprobación para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCyC recurrente o metastásico.⁷⁻⁹ En el caso de ser usado en monoterapia las agencias condicionan su comercialización a tumores con expresión de PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés *combined positive score*) mayor o igual a uno ($CPS \geq 1$). El puntaje CPS es la relación entre el número de todas las células que expresan PD-L1 (células tumorales, linfocitos, macrófagos) y el número células tumorales. Cuando se realiza de manera conjunta con quimioterapia FDA y ANMAT autorizan su utilización independientemente del valor de CPS, mientras que EMA mantiene su restricción a pacientes con $CPS \geq 1$.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg por vía intravenosa (IV) cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad resulte inaceptable. En argentina es comercializado por la Empresa MSD Argentina S.R.L. bajo el nombre de KEYTRUDA® (Certificado N°: 57.850) en viales conteniendo 100 mg de pembrolizumab.

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe será evaluar la eficacia y seguridad comparativa del pembrolizumab en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (orofaringe, cavidad oral, hipofaringe o laringe) metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa, en primera línea de tratamiento.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Pembrolizumab sólo o en combinación con quimioterapia es más efectivo que cetuximab más quimioterapia en la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa?
- ¿Pembrolizumab sólo o en combinación con quimioterapia es más seguro que cetuximab más quimioterapia en la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de pembrolizumab sólo o en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa?
- ¿Cuáles son las políticas de cobertura en los diferentes sistemas de salud para el uso de pembrolizumab en la población objetivo?
- ¿Se debería incorporar pembrolizumab en el tratamiento en la indicación evaluada en la cobertura de salud de nuestro país?
- ¿En el caso que se decida implementar el uso de la tecnología, en qué condiciones se debería prestar cobertura en la indicación evaluada?

METODOLOGÍA

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSA-, CRD (del inglés, *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INHATA (su sigla del inglés, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 15 de septiembre del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda:

(Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab]) AND (Head and Neck Neoplasms[Mesh] OR Neck Neoplas*[tiab] OR Head Neoplas*[tiab] OR Neck Cancer[tiab] OR Head Cancer[tiab] OR Neck Tumo*[tiab] OR Head Tumo*[tiab] OR Head Carcinom*[tiab] OR Neck Carcinom*[tiab] OR UADT[tiab] OR Facial Cancer[tiab] OR Facial Neoplas*[tiab] OR Facial Carcinom*[tiab] OR Facial Tum*[tiab] OR Mouth Cancer[tiab] OR Oral Cancer[tiab] OR Mouth Neoplas*[tiab] OR Oral Neoplas*[tiab] OR Mouth Carcinom*[tiab] OR Oral Carcinom*[tiab] OR Mouth Tumo*[tiab] OR Oral Tumo*[tiab] OR Gingival Cancer[tiab] OR Gingival Neoplas*[tiab] OR Gingival Carcinom*[tiab] OR Gingival Tumo*[tiab] OR Epulis[tiab] OR Oral Leukoplak*[tiab] OR Lip Neoplas*[tiab] OR Lip Cancer[tiab] OR Lip Carcinom*[tiab] OR Lip Tumo*[tiab] OR Palatal Neoplas*[tiab] OR Palatal Cancer[tiab] OR Palatal Carcinom*[tiab] OR Palatal Tumo*[tiab] OR Tongue Neoplas*[tiab] OR Tongue Cancer[tiab] OR Tongue Carcinom[tiab] OR Tongue Tumo*[tiab] OR Otorhinolaryngologic Neoplas*[tiab] OR Otorhinolaryngeal Neoplas*[tiab] OR Otorhinolaryngologic Cancer[tiab] OR Otorhinolaryngeal Cancer[tiab] OR Otorhinolaryngologic Carcinom*[tiab] OR Otorhinolaryngeal Carcinom*[tiab] OR Otorhinolaryngologic Tumo*[tiab] OR Otorhinolaryngeal Tumo*[tiab] OR Pharyngeal Neoplas*[tiab] OR Pharynx Neoplas*[tiab] OR Pharyngeal Cancer[tiab] OR Pharynx Cancer[tiab] OR Pharyngeal Carcinom*[tiab] OR Pharynx Carcinom*[tiab] OR Pharyngeal Tumo*[tiab] OR Pharynx Tumo*[tiab] OR Laryngeal Carcinom*[tiab] OR Larynx Carcinom*[tiab] OR Laryngeal Cancer[tiab] OR Larynx Cancer[tiab] OR Laryngeal Tumo*[tiab] OR Larynx Tumo*[tiab] OR Pharyngeal Neoplas*[tiab] OR Pharynx Neoplas*[tiab] OR Pharyngeal Cancer[tiab] OR Pharynx Cancer[tiab] OR Pharyngeal Carcinom*[tiab] OR Pharynx Carcinom*[tiab] OR Pharyngeal Tumo*[tiab] OR Pharynx Tumo*[tiab] OR Nose Neoplas*[tiab] OR Nasal Neoplas*[tiab] OR Nose Cancer[tiab] OR Nasal Cancer[tiab] OR Nose Carcinom*[tiab] OR Nasal Carcinom*[tiab] OR Nose Tumo*[tiab] OR Nasal Tumo*[tiab])

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en las preguntas PICO definidas por los siguientes criterios:

Tabla 1: pregunta PICO.	
Población	Pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (orofaringe, cavidad oral, nasofaringe, hipofaringe o laringe) metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa, en primera línea de tratamiento.
Intervención y comparadores	<p>Intervención:</p> <p>Pembrolizumab Pembrolizumab + quimioterapia (5FU + platinos).</p> <p>Comparadores:</p> <p>Cetuximab + quimioterapia (5FU + platinos).</p>
Puntos finales relevantes	<p>Eficacia: sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta.</p> <p>Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves, disfagia, náuseas.</p>
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales (solo si aplicara), informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura..
Criterios de Exclusión	Ninguno.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo en Microsoft Office Excel® con el objetivo de analizar el impacto financiero de la potencial cobertura de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con CCyC. Asimismo, se contempló un análisis adicional utilizando la subpoblación de pacientes con expresión de PD-L1 (CPS \geq 1) con el objetivo de estimar el impacto presupuestario en este subgrupo poblacional. El modelo se desarrolló con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud global de Argentina.

El tamaño de la población objetivo se calculó utilizando la información de la población total de Argentina, la incidencia de CCyC de GLOBOCAN estimada para Argentina, la proporción de pacientes con carcinoma escamoso, la proporción de pacientes con CCyC metastásico/recurrente y el porcentaje de pacientes candidatos a recibir inmunoterapia.^{5,10,11} Para estimar la población objetivo de pacientes con CCyC con expresión de PD-L1 (CPS \geq 1) se estimó la proporción de pacientes que tienen esta expresión de PD-L1.¹²

Las cuotas de mercado utilizadas en el análisis fueron estimadas utilizando información provista por el laboratorio productor de la tecnología, y posteriormente adaptadas y validadas con un oncólogo clínico experto a nivel local. Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición y administración de las drogas, y el costo de los eventos adversos. Todos los costos se ponderaron de acuerdo a la cobertura de cada una de las perspectivas de salud de Argentina (pública, seguridad social y privada).¹³ Todos los costos se expresan en pesos argentinos (ARS) de diciembre 2021 (1 USD = 101 ARS).¹⁴ Para estimar el costo de las adquisiciones farmacológicas, se identificó el precio de venta al público de cada droga a partir de la información publicada en la página web de precios de medicamentos Kairos y Alfa Beta.^{15,16} Los costos de las drogas fueron considerados como precio de salida de laboratorio, estimado a partir de la división de cada precio de venta al público por el factor 1,7545.¹⁷ En referencia a los costos de administración, en el caso de las drogas de administración oral no se reporta un coste alguno. En cambio, para aquellas de administración intravenosa, el costo incluyó el valor de una jornada en el hospital de día. Los eventos adversos contemplados para el análisis fueron: anemia, anorexia, astenia, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, estomatitis, náuseas y alteraciones en el recuento de plaquetas.¹²

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>). La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías

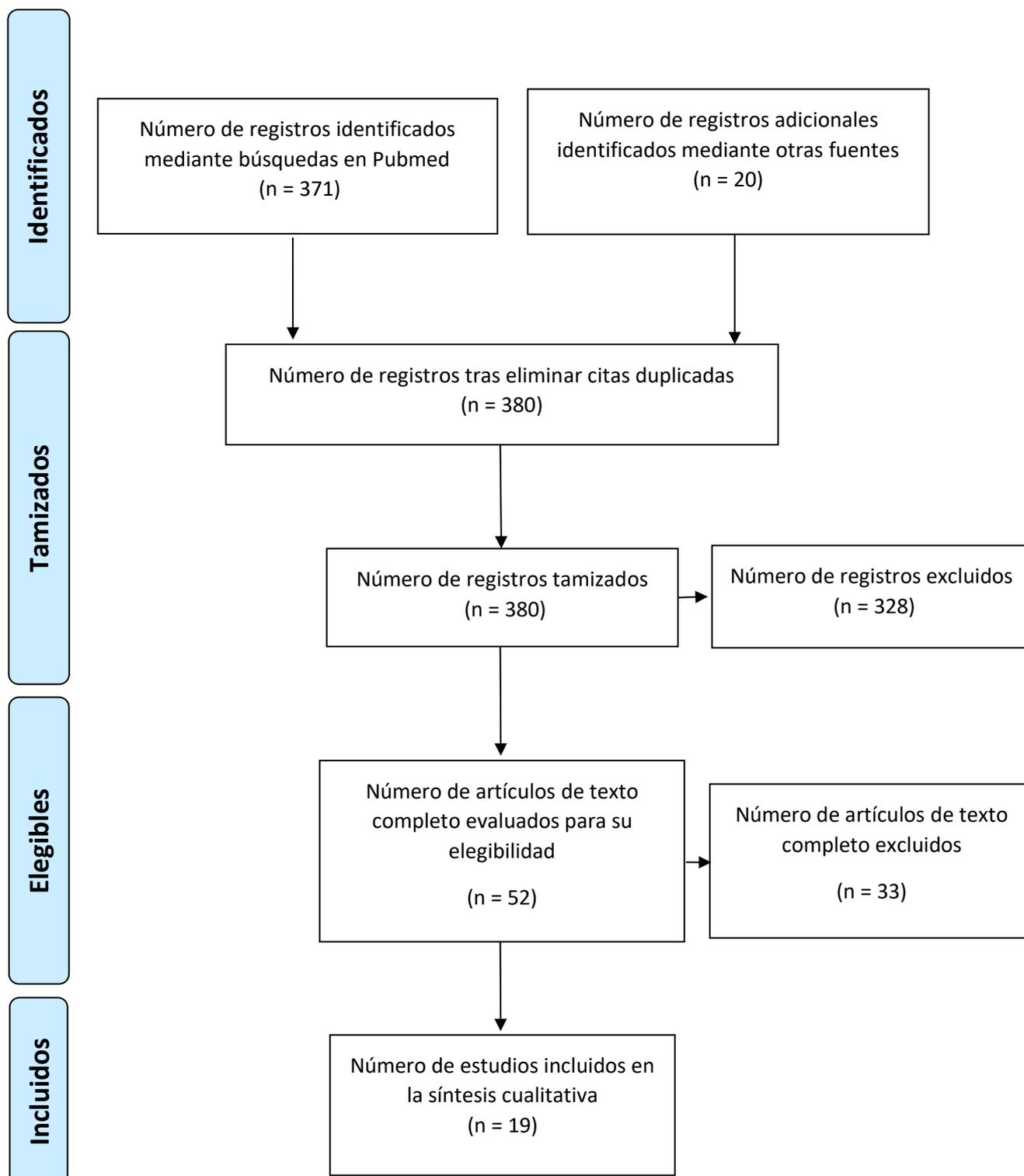
sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economiygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

RESULTADOS

Como resultado se incluyeron un estudio aleatorizado, cuatro guías de práctica clínica, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias, nueve políticas de cobertura, un estudio económico y se realizó un análisis de impacto presupuestario.

Gráfico N°1. Flujograma de estudios incluidos en este informe:



EVIDENCIA CLÍNICA

Burtneess y cols. publicaron en 2019 los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de CCyC recurrente o metastásico o localmente incurable no tratado (estudio denominado KEYNOTE-048; NCT02358031).¹⁸ Los participantes fueron estratificados por la expresión de PD-L1, el estatus funcional y posteriormente asignados aleatoriamente (1:1:1) a recibir pembrolizumab monoterapia (n=301), pembrolizumab con quimioterapia (n=281), o cetuximab con quimioterapia (n=300). En los grupos que recibieron quimioterapia, el esquema estuvo basado en carboplatino (área bajo la curva 5 mg/m²) o cisplatino (100 mg/m²) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m² administrados de manera endovenosa por día durante 4 días consecutivos) cada 3 semanas por un total de seis ciclos. Los investigadores y los participantes conocían la asignación del tratamiento. Los criterios de evaluación primarios fueron la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad confirmada radiográficamente o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero) en la población por intención de tratar. La seguridad se evaluó en la población tratada (todos los participantes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado). Ochocientos ochenta y dos participantes fueron enrolados, 754 (85%) tuvieron un CPS de 1 o más y 381 (43%) tuvieron un CPS de 20 o más.

Luego de una mediana de seguimiento de aproximadamente 11 meses, el uso de pembrolizumab en monoterapia mejoró la sobrevida global frente a cetuximab con quimioterapia en la población con CPS de 20 o más (mediana de 14,9 versus a 10,7 meses; HR 0,61; IC del 95%: 0,45 a 0,83; p<0,01) y en la población con CPS de 1 o más (12,3 versus 10,3 meses; HR 0,78; IC del 95%: 0,64 a 0,96; p<0,01) y no fue inferior en la población total (11,6 frente a 10,7 meses; HR 0,85; IC del 95%: 0,71 a 1,03).

Pembrolizumab asociado a quimioterapia mejoró la sobrevida global frente a cetuximab con quimioterapia en la población total (13,0 versus a 10,7 meses; HR 0,77; IC del 95%: 0,63 a 0,93; p<0,01) en el segundo análisis intermedio y en la población de CPS de 20 o más (14,7 frente a 11,0; HR 0,60; IC del 95%: 0,45 a 0,82; p<0,01) y CPS de 1 o más (13,6 versus a 10,4 meses; HR 0,65; IC del 95%: 0,53 a 0,80; p<0,01) en el análisis final.

No existieron diferencias en la sobrevida libre de progresión entre los grupos que recibieron pembrolizumab solo ni con quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva fue menor con el uso de pembrolizumab solo o en combinación con quimioterapia de manera global. El único subgrupo que presentó una mejoría fueron los pacientes con CPS ≥ 20 que recibieron de manera combinada pembrolizumab más quimioterapia (43% versus 38%).

En el análisis final, se produjeron efectos adversos de grado 3 o mayor por todas las causas en 164 (55%) de 300 participantes tratados en el grupo de pembrolizumab solo, 235 (85%) de 276 en el grupo de pembrolizumab con quimioterapia y 239 (83%) de 287 en el grupo de cetuximab con quimioterapia. Los efectos adversos provocaron la muerte en 25 (8%) participantes del grupo de pembrolizumab solo, 32 (12%) del grupo de pembrolizumab con quimioterapia y 28 (10%) del grupo de cetuximab con quimioterapia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 2. Pembrolizumab en monoterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea.

Paciente o población: pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea.

Intervención: pembrolizumab en monoterapia.

Comparación: cetuximab más quimioterapia.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con cetuximab más quimioterapia	Riesgo con pembrolizumab en monoterapia				
Sobrevida global en la población total (SG) seguimiento: mediana 12 meses	12 meses		HR 0.81 (0.68 a 0.97)	601 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab en monoterapia incrementa la supervivencia global levemente.
	44 por 100	51 por 100 (45 a 57)				
24 meses						
20 por 100	27 por 100 (21 a 33)					
Sobrevida global en población con CPS >1 (SG) seguimiento: mediana 12 meses	12 meses		HR 0.73 (0.60 a 0.88)	512 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab en monoterapia incrementa la supervivencia global en población con CPS >1 levemente.
	44 por 100	55 por 100 (49 a 61)				
24 meses						
19 por 100	30 por 100 (23 a 37)					
Sobrevida global en población con CPS >20 (SG) seguimiento: mediana 12 meses	12 meses		HR 0.63 (0.48 a 0.84)	255 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab en monoterapia incrementa la supervivencia global en población con CPS >20 levemente.
	45 por 100	60 por 100 (51 a 68)				
24 meses						
22 por 100	39 por 100 (28 a 48)					
Sobrevida libre de progresión (SLP) seguimiento: mediana 12 meses	6 meses		HR 1.34 (1.13 a 1.59)	601 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab en monoterapia es probable que reduzca la supervivencia libre de progresión.
	45 por 100	34 por 100 (28 a 41)				
12 meses						
14 por 100	7 por 100 (4 a 11)					
Tasa de respuesta seguimiento: mediana 44 meses	36 por 100	12 por 100 (7 a 16)	RR 0.32 (0.20 a 0.44)	601 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab en monoterapia es probable que resulte en una reducción en la tasa de respuesta.
Efectos adversos serios (grado 3 o mayor) seguimiento: mediana 14 meses	83 por 100	55 por 100 (48 a 62)	RR 0.66 (0.58 a 0.74)	588 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab en monoterapia probablemente reduce la incidencia de efectos adversos serios (grado 3 o mayor).

Tabla 2. Pembrolizumab en monoterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea.

Paciente o población: pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea.

Intervención: pembrolizumab en monoterapia.

Comparación: cetuximab más quimioterapia.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con cetuximab más quimioterapia	Riesgo con pembrolizumab en monoterapia				
Muertes asociadas a efectos adversos	10 por 100	8 por 100 (5 a 14)	RR 0.85 (0.51 a 1.43)	588 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab en monoterapia probablemente no reduzca las muertes asociadas a efectos adversos.
Discontinuación del tratamiento por efectos adversos seguimiento: mediana 14 meses	28 por 100	13 por 100 (8 a 17)	RR 0.46 (0.30 a 0.62)	587 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab en monoterapia probablemente reduce la probabilidad de discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Tanto los participantes como los investigadores no se encontraban ciegos a la asignación de tratamiento.

Tabla 3. Pembrolizumab más quimioterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea

Paciente o población: pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea.

Intervención: pembrolizumab más quimioterapia.

Comparación: cetuximab más quimioterapia.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con cetuximab más quimioterapia	Riesgo con pembrolizumab más quimioterapia				
Sobrevida global en la población total (SG) seguimiento: mediana 12 meses	12 meses		HR 0.77 (0.63 a 0.93)	559 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Pembrolizumab más quimioterapia incrementa la supervivencia global levemente.
	44 por 100	53 por 100 (47 a 60)				
	24 meses					
	17 por 100	26 por 100 (19 a 33)				
Sobrevida Global en pacientes con CPS > 1 (SG) seguimiento: mediana 12 meses	12 meses		HR 0.65 (0.53 a 0.80)	477 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Pembrolizumab más quimioterapia incrementa la supervivencia global en pacientes con CPS > 1 levemente.
	44 por 100	59 por 100 (52 a 65)				
	24 meses					
	17 por 100	32 por 100 (24 a 39)				
Sobrevida en pacientes con CPS > 20 (SG) seguimiento: mediana 12 meses	12 meses		HR 0.60 (0.45 a 0.82)	236 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Pembrolizumab más quimioterapia incrementa la supervivencia en pacientes con CPS > 20 levemente.
	46 por 100	63 por 100 (53 a 71)				
	24 meses					
	19 por 100	37 por 100 (26 a 47)				
Sobrevida libre de progresión (SLP) seguimiento: mediana 12 meses	6 meses		HR 0.92 (0.77 a 1.10)	559 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Pembrolizumab más quimioterapia no aumenta la supervivencia libre de progresión.
	44 por 100	47 por 100 (41 a 53)				
	12 meses					
	12 por 100	14 por 100 (10 a 20)				
Sobrevida libre de progresión CPS>1 (SLP) seguimiento: mediana 12 meses	6 meses		HR 1.16 (0.96 a 1.39)	477 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Pembrolizumab más quimioterapia no reduce la supervivencia libre de progresión CPS>1.
	42 por 100	37 por 100 (30 a 43)				
	12 meses					
	11 por 100	8 por 100 (5 a 12)				
Sobrevida libre de progresión CPS>20 (SLP) seguimiento: mediana 12 meses	6 meses		HR 0.73 (0.55 a 0.97)	236 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Pembrolizumab más quimioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión CPS>20.
	45 por 100	56 por 100 (46 a 64)				
	12 meses					
	11 por 100	20 por 100 (12 a 30)				

Tabla 3. Pembrolizumab más quimioterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea

Paciente o población: pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea.

Intervención: pembrolizumab más quimioterapia.

Comparación: cetuximab más quimioterapia.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con cetuximab más quimioterapia	Riesgo con pembrolizumab más quimioterapia				
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) seguimiento: mediana 11 meses	36 por 100	36 por 100 (29 a 44)	OR 0.98 (0.70 a 1.38)	559 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab más quimioterapia probablemente no reduzca la tasa de respuesta objetiva.
Eventos adversos serios	83 por 100	85 por 100 (79 a 92)	RR 1.02 (0.95 a 1.10)	563 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab más quimioterapia probablemente no incremente la incidencia de eventos adversos serios.
Eventos adversos asociados a muerte	10 por 100	12 por 100 (7 a 19)	RR 1.19 (0.74 a 1.92)	563 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab más quimioterapia probablemente no incremente la incidencia de eventos adversos asociados a muerte.
Discontinuación por eventos adversos seguimiento: mediana 14 meses	28 por 100	32 por 100 (25 a 42)	RR 1.18 (0.92 a 1.52)	563 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pembrolizumab más quimioterapia probablemente no incremente discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

EVIDENCIA ECONÓMICA

Wurcel y cols. publicaron en 2021 un análisis económico de costo efectividad en Argentina acerca del uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, en tumores con niveles de CPS ≥ 1 .¹⁹ El uso de pembrolizumab se evaluó como monoterapia o combinado con un régimen de quimioterapia con platino + 5-Fluoruracilo, en comparación al tratamiento con cetuximab combinado con platino + 5-Fluoruracilo, desde la perspectiva de la seguridad social en la Argentina. Con un horizonte temporal de 20 años, realizaron un modelo de sobrevida particionada incorporando una tasa de descuento del 3% para costos y resultados. Los datos de efectividad y seguridad fueron incorporados según los resultados del estudio KEYNOTE-048 hasta el análisis final de los datos y la extrapolación posterior fue realizada según métodos paramétricos. La población seleccionada para la estimación de este estudio tenía una edad media de 61 años, 80% hombres, 85% con valores de CPS ≥ 1 y el 43% de éstos con CPS ≥ 20 . Las utilidades de los estados de salud fueron adecuados a los valores de Argentina según el algoritmo descrito por Augustovski y col. Los costos de los medicamentos fueron estimados tomando como referencia el precio de venta al público. En la evaluación de pembrolizumab en monoterapia, versus cetuximab más quimioterapia, los pacientes ganaron 1,1040 años de vida adicional y 0,8768 años de vida adicional ajustada por calidad (AVAC), y un índice de costo efectividad incremental (ICER) de ARS 135.801 / año de vida (USD 1.835, al momento de realización del estudio ARS 74 = USD 1) y ARS 170.985/AVAC ganado (USD 2.311). Para el caso de pembrolizumab en combinación, versus cetuximab más quimioterapia, los pacientes ganaron 1,3296 año de vida adicional y 1,0536 AVAC con un índice de costo efectividad incremental (ICER) de ARS 680.143 / año de vida (USD 9.191) y ARS 858.306/AVAC ganado (USD 11.599). Los autores consideraron un umbral de ARS 1.676.122/AVAC ganado (USD 27.290), equivalentes a 3 productos brutos internos per cápita por AVAC ganado. Con esta referencia, pembrolizumab monoterapia tuvo un 88% de probabilidad de ser costo efectivo, y en combinación un 77,1% respectivamente.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

El análisis de impacto presupuestario (AIP) de la incorporación de pembrolizumab como terapia de primera línea en pacientes con CCyC metastásico o recurrente se confeccionó con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud argentino. Se planteó la incidencia población objetivo siendo de 806 como población total y de 689 para la subpoblación con CPS \geq 1.

Tabla 4. Poblaciones utilizadas en el Análisis de Impacto Presupuestario.

Escenario A. Cáncer escamoso de cabeza y cuello m/r población total	
Población Argentina ¹⁰	45.808.747
Incidencia de cáncer cabeza y cuello ⁵	0,0000724
Proporción de pacientes con carcinoma escamoso ¹¹	0,9
Proporción cáncer de cabeza y cuello metastásico/recurrente *	0,3
Pacientes candidatos a recibir inmunoterapia *	0,9
Población objetivo A	806
Escenario B. Cáncer escamoso de cabeza y cuello m/r población con CPS \geq 1	
Subpoblación con CPS \geq 1 ¹⁸	0,855
Población objetivo B	689

* opinión de expertos.

La población de cada año se estimó en base a la incidencia esperada del escenario más los pacientes que sobrevivieron sin progresión estimados de los años anteriores en base a los datos de sobrevida libre de progresión del estudio pivotal. De esta forma, se estimó una población total para el escenario A en el mundo sin pembrolizumab de 806, 908 y 908 para pacientes para los años 1, 2 y 3 respectivamente, mientras para el escenario con pembrolizumab la población estimada fue 806, 917 y 920 pacientes respectivamente. En el caso de la subpoblación con CPS \geq 1 la población estimada para el mundo sin pembrolizumab fue de 689, 765 y 765 para los años 1, 2 y 3, mientras que en el mundo con pembrolizumab fue de 689, 780 y 786 respectivamente. En el AIP los costos anuales fueron ponderados en base a la sobrevida libre de progresión para la estimación del costo anual para cada rama. El costo de pembrolizumab se contempló hasta una duración máxima de dos años (35 ciclos), cetuximab durante los tres años de extensión del modelo, mientras que los regímenes de quimioterapia hasta por un máximo de seis ciclos.

La tasa de mercado de los esquemas terapéuticos incluidos para ambas poblaciones se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 5. Cuota de mercado asumida en el caso base y en el escenario A (subpoblación CPS \geq 1).

Escenario A (POBLACION TOTAL)			
Sin pembrolizumab			
Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3
EXTREME (cetuximab + quimioterapia)	100%	100%	100%
Con pembrolizumab			
Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3
Pembrolizumab monoterapia	7,5%	12,5%	17,5%
Pembrolizumab + quimioterapia	20%	25%	30%
EXTREME (cetuximab + quimioterapia)	72,5%	62,5%	52,5%

Escenario B (POBLACIÓN CPS≥1)			
Sin pembrolizumab			
Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3
EXTREME (cetuximab + quimioterapia)	100%	100%	100%
Con pembrolizumab			
Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3
Pembrolizumab monoterapia	10%	15%	20%
Pembrolizumab + quimioterapia	20%	25%	30%
EXTREME (cetuximab + quimioterapia)	70%	60%	50%

Los resultados mostraron para la población total el impacto presupuestario promedio de los tres años de incorporación de pembrolizumab para la totalidad de la población elegible de pacientes con CCyC metastásico o recurrente, sería de ARS 4.507.339.978 (USD 44.627.128).

Tabla 6. Estimación del impacto presupuestario para los tratamientos en la población total, en pesos argentinos de octubre de 2021. El precio de adquisición de las drogas está considerado como precio de salida de laboratorio.

Sin pembrolizumab	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de noviembre 2021		
		Año 1	Año 2	Año 3
Cetuximab + quimioterapia	1.988.259	1.602.536.530	2.009.287.438	2.431.726.693
Total		1.602.536.530	2.009.287.438	2.431.726.693
Con pembrolizumab	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de noviembre 2021		
		Año 1	Año 2	Año 3
Cetuximab + quimioterapia	1.988.259	1.163.131.353	1.297.176.192	1.402.725.233
Pembrolizumab monoterapia	6.432.170	385.930.200	701.106.530	1.071.786.110
Pembrolizumab + quimioterapia	6.348.583	1.022.121.848	1.590.134.008	1.916.779.165
Total		2.571.183.401	3.588.416.729	4.391.290.508
Impacto presupuestario en pesos argentinos de octubre 2021		968.646.870	1.579.129.292	1.959.563.815
Impacto presupuestario en dólares (1 USD = 101 ARS)		9.590.563	15.634.943	19.401.622
Total, de impacto presupuestario a 3 años				
En pesos argentinos de octubre 2021			4.507.339.978	
En dólares (1 USD = 101 ARS)			44.627.128	

El estudio de la subpoblación con CPS≥1 arrojó resultados similares, con un impacto presupuestario para los tres años de ARG 4.298.955.629 (USD 42.563.917).

Tabla 7. Estimación del impacto presupuestario para los tratamientos en la subpoblación CPS≥1, en pesos argentinos de octubre de 2021. El precio de adquisición de las drogas está considerado como precio de salida de laboratorio.

Sin pembrolizumab	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de noviembre 2021 Año 1	Año 2	Año 3
Cetuximab + quimioterapia	1.988.259	1.369.910.260	1.672.979.563	1.987.738.224
Total		1.369.910.260	1.672.979.563	1.987.738.224
Con pembrolizumab	Costo promedio por paciente en año 1	Costo en pesos argentinos de noviembre 2021 Año 1	Año 2	Año 3
Cetuximab + quimioterapia	1.988.259	958.340.704	1.034.490.073	1.084.900.939
Pembrolizumab monoterapia	6.432.170	443.819.730	794.393.622	1.101.007.476
Pembrolizumab + quimioterapia	6.348.583	876.104.441	1.374.555.536	1.661.971.155
Total		2.278.264.875	3.203.439.230	3.847.879.570
Impacto presupuestario en pesos argentinos de octubre 2021		908.354.616	1.530.459.667	1.860.141.346
Impacto presupuestario en dólares (1 USD = 101 ARS)		8.993.610	15.153.066	18.417.241
Total de impacto presupuestario a 3 años				
En pesos argentinos de octubre 2021			4.298.955.629	
En dólares (1 USD =101 ARS)			42.563.917	

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en noviembre de 2020 un informe acerca del uso de pembrolizumab en pacientes con CCyC, recomendándolo como opción terapéutica en monoterapia en pacientes con tumores metastásicos o no resecables recurrentes en adultos con una CPS de 1 o más. El tratamiento deber interrumpirse a los 2 años de tratamiento o antes si la enfermedad progresa, y su acceso está sujeto a un acuerdo comercial con la empresa.²⁰

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendó en diciembre de 2020 la cobertura condicional el uso de pembrolizumab en primera línea en pacientes con CCyC metastásicos o irreseables recurrentes en las siguientes indicaciones:

- en monoterapia si expresan CPS mayor o igual a 1;
- o en combinación con quimioterapia con platino o 5-fluoruracilo independientemente de la expresión de PD-L1.

Su recomendación estaba condicionada a una reducción en el costo de adquisición que mejorara la costo-efectividad y establecieron un máximo de dos años de tratamiento o hasta la progresión tumoral.²¹

El Comité Consultor de Prestaciones Farmacéuticas de Australia (PBAC, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) elaboró en noviembre de 2020 una evaluación del uso de pembrolizumab en pacientes con CCyC recurrente o metastásico en pacientes con CPS≥1 en el que concluye que no se recomienda el pembrolizumab como primera línea terapéutica en monoterapia o combinado con quimioterapia.²²

Guías de Práctica clínica

La Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en su guía de práctica clínica del 2021 recomienda su uso como régimen de preferencia de primera línea en pacientes con CCyC recurrente, metastásico o irresecable no nasofaríngeos en combinación con quimioterapia, o como monoterapia para pacientes con CPS ≥ 1 y en segunda línea luego de la progresión a un régimen con platino.²³

La guía de práctica clínica realizada de manera conjunta por la Sociedad Europea de Cabeza y Cuello, (EHNS, su sigla del inglés *European Head and Neck Society*), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO, su sigla del inglés *European Society for Radiotherapy & Oncology*) mencionan el uso de pembrolizumab en combinación con platino/5-FU y pembrolizumab en monoterapia como los regímenes aprobados para pacientes con CCyC recurrente/metastásico que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1).²⁴

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicó en 2020 una guía de práctica clínica para el tratamiento del CCyC en el que recomienda el uso de pembrolizumab para pacientes con enfermedad recurrente o metastásica como monoterapia para pacientes con CPS ≥ 20 y baja carga sintomática, y también su uso combinado con quimioterapia para pacientes sintomáticos o con CPS 1-19.²⁵

La Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) publicó en 2020 sus recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico donde recomiendan en pacientes con CCyC metastásicos o recaídos no resecables con CPS ≥ 1 la asociación de pembrolizumab con Cisplatino/Carboplatino y 5FU o pembrolizumab monoterapia como las opciones más efectivas.²⁶

Políticas de cobertura

Para complementar la información, se realizó una búsqueda en los distintos Ministerios de Salud y organizaciones no gubernamentales de diferentes países en el mundo, para conocer la postura a la hora de cubrir el uso de pembrolizumab en la indicación que es motivo de análisis en este documento.

Tabla 8: Resumen de documentos referentes a políticas de cobertura.

País/Institución/región	Año	Indicación
Alemania/Der Gemeinsame Bundesausschuss ²⁷	2020	En monoterapia o combinado con quimioterapia en primera línea para pacientes con CCyC metastásico o irresecables y CPS ≥ 1 .
Australia/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee ²²	2020	No: recomendación en contra de la cobertura como primera línea terapéutica en monoterapia o combinado con quimioterapia en primera línea para pacientes con CCyC irresecable, recurrente o metastásico.
Brasil/Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁸	2021	No menciona su cobertura
Canadá/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ²¹	2020	Sí: como tratamiento de primera línea de CCyC metastásico o recurrente irresecable como monoterapia para pacientes con CPS ≥ 1 , o en combinación con quimioterapia con platino y 5-FU independientemente del nivel de expresión de PD-L1.
Chile/Garantías Explícitas en Salud ²⁹	2021	No menciona su cobertura
Colombia/Plan de Beneficios en Salud ³⁰	2021	No menciona su cobertura
Escocia/Scottish Medicines Consortium ³¹	2020	Sí: como monoterapia o en combinación con quimioterapia con platino y 5FU, para el tratamiento de primera línea del CyCC metastásico o no resecable en adultos con CPS ≥ 1 .
España/Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ³²	2019	No. Recomendación en contra de la cobertura
Estados Unidos/Aetna ³³	2021	Sí: como monoterapia en primera línea en pacientes con CCyC con CPS ≥ 1 y en segunda línea o combinado con monoterapia independientemente del estatus PD-L1
Estados Unidos/Centers for Medicare and Medicaid Services ³⁴	2021	Sí: en pacientes con CCyC metastásico o recurrente en segunda línea que progresó en o luego de un régimen con platino.
Francia/ Haute Autorité de Santé ³⁵	2021	Sí: como monoterapia o en combinación con quimioterapia en la primera línea del tratamiento del CCyC metastásico o irresecable recurrente en adultos con un CPS ≥ 1 .
Italia/Agenzia Italiana del Fármaco ²⁰	2021	No menciona su cobertura
Reino Unido/ National Institute for Health and Care Excellence ²⁰	2020	Sí: como monoterapia para pacientes con CCyC metastásico o no resecable recurrente en adultos con CPS ≥ 1 .
Uruguay/Fondo Nacional de Recursos ³⁶	2021	No menciona su cobertura

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC).
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes).
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos).

Se realizó un formulario web para pacientes que estuvo disponible en la web de CONETEC, el cuál se compartió con la Mesa de Pacientes para su disseminación. Los aportes aquí vertidos se tuvieron en cuenta por el grupo de investigadores y reflejados en el presente documento.

Se confeccionó el formulario específico de evaluación de tecnologías para organizaciones de pacientes, el cual fue enviado a LALCEC - Liga Argentina Contra el Cáncer, ASARCA-Asociación Argentina del Cáncer y a la Asociación Sostén. De estos, LALCEC se excusó de participar por no contar al momento de la consulta con pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello. ASARCA no pudo ser contactado a través de los datos provistos para su contacto. La Asociación Sostén envió información acerca de la percepción de la enfermedad por quienes la padecen remarcando que dicho diagnóstico se percibe como un evento traumático que afecta fuertemente a todas las esferas de la vida de la persona. La incertidumbre acerca del final, angustia, preocupación, miedo, enojo, tristeza, culpa, vergüenza, injusticia e inseguridad son algunas de las emociones que refieren sentir los pacientes. Los aportes respecto a la experiencia con los tratamientos disponibles y la calificación de los desenlaces fueron considerados por el grupo de investigadores y reflejados en el presente documento.

El formulario web de acceso abierto para aporte de pacientes, familiares o cuidadores de pacientes con cáncer de cabeza y cuello recibió cuatro respuestas. Tres respuestas fueron de familiares o cuidadores y la restante acerca de un paciente con enfermedad recurrente. Solo uno de los casos había recibido la intervención en estudio. El vivir con la enfermedad fue percibido como desgastante, cruel, complejo, reflejando un gran impacto en la vida de los pacientes y cuidadores. La disfagia y dificultad para comer fue mencionada como una de las principales afecciones ligadas a esta patología. La sobrevida global, respuesta completa y

síntomas como fatiga, disfagia, náuseas y dolor, fueron mencionados como los resultados más relevantes para tener en cuenta. La expectativa de los pacientes y sus cuidadores o familiares para con los tratamientos se orientó a la mejoría de los síntomas y detener el proceso de la enfermedad, y en un caso se expresó temor frente al mismo y sensación de invasividad. El paciente que recibió pembrolizumab mencionó como una ventaja, la vía de administración, pero la dificultad en el acceso a la medicación y el tiempo de demora en recibirlo fue también mencionada como algo desfavorable. Finalmente, integrantes de la Mesa de Pacientes estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas).
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica.
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto).

Se desarrolló el formulario específico de evaluación de tecnologías para organizaciones de profesionales. El 12 de octubre se envió la consulta formal en la fase de enfoque de la evaluación del pembrolizumab en el tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello a la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC). Los comentarios realizados por la AAOC mencionaron que esta enfermedad genera en los pacientes una afectación en múltiples niveles, asociado a incertidumbre en cuanto a su sobrevida, deterioro de la calidad de vida y pérdida creciente de su autonomía. La sobrevida global sería el principal beneficio esperado de la tecnología, aspectos de seguridad, mejora en la calidad de vida y uso de recursos. Remarcan que un grupo de pacientes con biomarcadores inmunológicos podría tener el mayor beneficio asociado al pembrolizumab. En cuanto al aspecto económico y de costos, opinan que existe incertidumbre acerca del costo real del pembrolizumab por una gran dispersión de precios según cada subsector del sistema de salud. Finalmente, integrantes de AAOC estuvieron presentes en la discusión y se abstuvieron de participar en la votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas).
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica.
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto).

El Instituto Nacional del Cáncer colaboró con la definición de la pregunta de investigación y la priorización de desenlaces relevantes. Finalmente, integrantes del Instituto estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

El día 21 de octubre de 2021 se realizó una primera reunión informativa con los productores de la tecnología, miembros de CONETEC y el equipo de investigadores. El laboratorio productor de la tecnología aportó información económica para ser considerada por el equipo de realizadores del documento y a su vez el día 24 de noviembre, presentó la evidencia y el análisis económico a los representantes de la Mesa Técnica.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab en monoterapia o asociado a quimioterapia, comparado con cetuximab más quimioterapia, produce una mejoría en la sobrevida global. La misma es más marcada cuanto mayor sea el porcentaje de expresión del receptor del PDL1, medido a través del índice CPS.

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab en monoterapia o asociado a quimioterapia, comparado con cetuximab más quimioterapia, no se asocia a un mayor tiempo de sobrevida libre de progresión. En el caso del uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, respecto a cetuximab con quimioterapia, evidencia de moderada calidad sugiere que los eventos adversos entre ambos tratamientos son similares. En el caso de pembrolizumab en monoterapia respecto a cetuximab más quimioterapia, la ocurrencia de eventos adversos graves fue menor.

Las principales guías de práctica clínica acerca del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recomiendan el uso de pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia para esta indicación. En cuanto a las políticas de cobertura, ninguno de los países de la región relevados hace referencia explícita a la cobertura de pembrolizumab para esta indicación, mientras que, entre los países de altos ingresos relevados, Australia y España no brindan cobertura mientras que Canadá, Escocia, Alemania, el Reino Unido y aseguradoras privadas de Estados Unidos sí lo hacen para esta indicación.

Un estudio económico realizado en la Argentina desde la perspectiva de la seguridad social estimó índices de costo efectividad del pembrolizumab versus cetuximab más quimioterapia. Los mismos resultaron mayormente costo-efectivos para un umbral de pago de tres productos brutos internos per cápita. La estimación del impacto presupuestario de la incorporación del pembrolizumab en esta indicación resultó ser superior al límite establecido en el país.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo con los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de 12 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Pembrolizumab en monoterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS≥1	Pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS≥1
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ALTA	MODERADO
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO	MODERADO
MAGNITUD DEL RIESGO	PEQUEÑO	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO/AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	FAVORECE PROBABLEMENTE LA EQUIDAD	SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO

Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la certeza de evidencia global de pembrolizumab en monoterapia comparado con cetuximab más quimioterapia, para adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS \geq 1, como ALTA. Mientras para pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a cetuximab más quimioterapia, se clasificó como MODERADA.

La evidencia incluida proviene de un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado con cetuximab más quimioterapia para pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia en adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea. El análisis de subgrupo pre-especificado según CPS nos permite analizar la población CPS \geq 1, donde se observan mayores beneficios.

Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación de pembrolizumab en monoterapia frente a cetuximab en combinación con quimioterapia en adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS \geq 1, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio global como MODERADO y la magnitud del riesgo de PEQUEÑO. Mientras que para pembrolizumab con quimioterapia frente a cetuximab con quimioterapia como MODERADO para la magnitud del beneficio y como INSIGNIFICANTE la magnitud del riesgo.

El cuerpo de la evidencia incluida reportó mejorías en la sobrevida global, pero sin impacto en la sobrevida libre de progresión o tasa de respuesta objetiva del uso de pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia en las poblaciones evaluadas. También, para pembrolizumab en monoterapia se observó una menor incidencia de eventos adversos serios y discontinuación del tratamiento debido a los mismos, mientras que para la combinación se observaron tasas de incidencia similares.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO EXTENSO la incorporación pembrolizumab sola o combinada con quimioterapia frente al cetuximab en combinación con quimioterapia en las indicaciones evaluadas que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR.

Para la valoración de este dominio se tomaron en cuenta los precios de adquisición incluidos en este informe y el tamaño de la población objetivo dependiendo el subgrupo evaluado.

Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo concluyó que la incorporación de pembrolizumab, en monoterapia en adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS \geq 1, FAVORECE PROBABLEMENTE LA EQUIDAD. Mientras que para pembrolizumab en combinación con quimioterapia en la misma indicación se clasificó como SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD.

Además de los beneficios mostrados en los desenlaces priorizados en la evidencia incluida y el mejor perfil de eventos adversos al retirar la quimioterapia del esquema de tratamiento, la mesa no encontró otros atributos que puedan favorecer este dominio para pembrolizumab en monoterapia comparado con cetuximab más quimioterapia para adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS \geq 1.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta las metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en 2015, y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. Sin embargo, el impacto en la salud pública se clasificó como PROBABLEMENTE NEGATIVO teniendo en cuenta principalmente la costo oportunidad negativa.

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

En adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y CPS \geq 1 hoy en día se puede optar por cetuximab en combinación con quimioterapia, que se puede recuperar por el Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud para Argentina según las recomendaciones relevadas.

La Mesa Técnica contó con la presentación del grupo de trabajo para votar el Marco de Valor de CONETEC, sin embargo, la Mesa de Recomendación realizó un análisis más detallado del ensayo clínico incluido en el presente informe. Al observar el entrecruzamiento de las curvas de sobrevida global y libre de progresión como la probable pérdida de la asunción de

proporcionalidad de riesgos, se han planteado dudas sobre la presentación de las estimaciones de estos desenlaces en medidas relativas (HR) y su traducción en la estimación del beneficio absoluto. La Mesa de Recomendación puso en consideración que el análisis de tiempo de supervivencia medio restringido (TSMR) puede ser considerado como un método válido en esta situación para informar el efecto de una intervención ante la pérdida de proporcionalidad. Al analizar las diferencias de mediana en meses, se observó que para la supervivencia global en pacientes con $CPS \geq 1$ las mismas fueron de 2,85 meses (IC 95%: 0,84 a 4,87) con pembrolizumab en monoterapia, y de 3,84 meses (IC 95%: 1,76 a 5,93) con pembrolizumab en combinación con quimioterapia en la indicación evaluada.

La incorporación que pembrolizumab en monoterapia respecto al cetuximab en combinación con quimioterapia tendría impacto POSITIVO sobre la equidad. Esta intervención tiene un perfil de eventos adversos más favorables y una pauta de administración más sencilla que cetuximab en combinación con quimioterapia, que se espera que impacten positivamente sobre la percepción de los pacientes y la equidad. Por otro lado, pembrolizumab solo o combinado tendría un impacto PROBABLEMENTE NEGATIVO para la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio de venta al público y la población objetivo estimada en el modelo económico, la inclusión de pembrolizumab impactaría en GASTOS DE MODERADO A EXTENSOS.

Implementar el uso de la tecnología en el contexto de pacientes con $CPS \geq 1$, al momento de la evaluación económica realizada para este informe y contemplando el uso en solo el 25% de la población objetivo, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- Incrementaría 1,4 veces porcentuales el límite de aumento de gasto sanitario global del país (0,016% del PBI del 2020) disponible para incorporación de innovación tecnológica.
- Esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud, estimado en ARS 80.721, de 17.752 personas o bien necesitando incorporar el mismo número de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología.
- A nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto anual de salud de 102 personas o requerir la incorporación del mismo número de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio.
- Financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 4.252 haberes mínimos jubilatorios anuales estimado en ARS 336.991,46.

En el marco actual, la CONETEC recomienda NO CUBRIR pembrolizumab en adultos con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente no pasible de tratamiento local con intención curativa en primera línea y $CPS \geq 1$.

CONSULTA PUBLICA

Se recibieron aportes a través de los formularios web luego de la publicación del informe preliminar por parte de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME) y la compañía productora de la tecnología evaluada MSD Argentina S.R.L.

De manera adicional la compañía productora también envió comentarios e información con carácter confidencial por correo electrónico. Los comentarios recibidos fueron en torno a la valoración del beneficio clínico, y la metodología y asunciones que se realizaron durante el análisis económico para establecer el impacto presupuestario, que fueron evaluados y considerados por el equipo técnico de la CONETEC.

El informe final fue publicado sin modificaciones respecto al informe preliminar para el marco de valor de la CONETEC.

REFERENCIAS

1. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4779-4786.
2. Hashim D, Boffetta P. Head and neck cancers. *Occup Cancers.* Published online 2020:57-105. doi:10.1007/978-3-030-30766-0_4
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange Tool (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/>
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today (Online Analysis): Argentina 2020. Globocan. Published 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
6. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956-965. doi:10.1016/S1470-2045(16)30066-3
7. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Pembrolizumab (Certificado N:57.850). Disposición 1452/20. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Marzo_2020/Dispo_1452-20.pdf
8. U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Biologic License Application (BLA): 125514. Published 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s125lbl.pdf
9. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Keytruda. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
10. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Proyecciones y estimaciones. <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>
11. El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, Grandis JR, Sliotweg PJ. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Hum Pathol.* 2017;66:10-12.
12. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England).* 2019;394(10212):1915-1928. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7
13. Rubinstein A, Zerbino MC, Cejas C, López A. Making universal health care effective in Argentina: a blueprint for reform. *Heal Syst Reform.* 2018;4(3):203-213.
14. Banco Central de la República Argentina. Cotizaciones por fecha. http://www.bcra.gov.ar/publicacionesestadisticas/cotizaciones_por_fecha_2.asp
15. Alfabeta SACIFyS. Precios de medicamentos. <https://www.alfabeta.net/precio/srv>
16. Clyn S.A. Buscador de precios de Medicamentos y Drogas - Kairos Web Argentina. Accessed November 29, 2020. <https://ar.kairosweb.com/>
17. Ministerio de Salud Argentina. Umbrales de costo-efectividad para evaluación de tecnologías sanitarias. Published online 2021:14.
18. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus

- cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck... - PubMed - NCBI. *Lancet*. 2019;394:1915-1928.
19. Wurcel V, Chirovsky D, Borse R, Altuna JI, Carabajal F, Gandhi J. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Regimens for the First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Argentina. *Adv Ther*. 2021;38(5):2613-2630.
 20. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma. 2020;(November 2020):1-23.
 21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) - Daratumumab. Published online 2020:1-14.
 22. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PEMBROLIZUMAB. Public Summary Document (PSD) November 2020 PBAC Meeting. Published 2020. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/pembrolizumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-100-mg>
 23. Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures ϕ Diagnostic radiology P Internal medicine \dagger Medical oncology ξ Otolaryngology \S Radiation oncology ¶ Surgery/Surgical oncology * Discussion Writing Committee . Published online 2021.
 24. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up \dagger . *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-1475. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.011
 25. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). doi:10.1007/s12094-020-02533-1
 26. Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC). *Recomendaciones Actuales Para El Tratamiento Oncológico 2020-2021*.; 2020. Accessed June 25, 2021. https://doc-0s-5o-docs.googleusercontent.com/docs/securesc/j8asnrl2qd0dec25onhlh62oq8c3uamu/9po77bhsr acjljq6rhbkqdejq608lhml/1624642800000/18109499594704262305/18013305553123740449/1 CiY1Ne27caNLda_i9vq84-EQQgfCcW0c?e=open&authuser=0&nonce=rmgqlquluueaa&user=18013305553123740449&hash=f3jss7jldcsecdl2rrrb6i2h59nm8uj6
 27. Bundesausschuss G, Joint Committee F. *Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII-Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Apalutamide (Reassessment after the Deadline: Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)*.; 2008. Accessed June 4, 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4483/2020-10-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-538_EN.pdf
 28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. <http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#P>
 29. Superintendencia de Salud G de C. Patologías garantizadas GES. <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-propertyname-501.html>
 30. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan de Beneficios en Salud. Accessed January 25, 2022. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
 31. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice: pembrolizumab (Keytruda). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/>
 32. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). *Informe de*

Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda ®) En El Tratamiento Del Cáncer de Cabeza y Cuello; 2019.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cabeza-cuello.pdf?x23109>

33. Aetna Inc. Pembrolizumab (Keytruda) - Medical Clinical Policy Bulletins Number: 0890. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0890.html
34. Centers for Medicare & Medicaid Services. Article - Billing and Coding: Chemotherapy (A56141). <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56141&ver=39&keyword=chemotherapy&keywordType=s&areald=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=AAAAAAQAAAA&KeyWordLookUp=Doc&>
35. Haute Autorité de Santé. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CETEC). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-epidermoide-de-la-tete-et-du-cou-cetec
36. Fondo Nacional de Recursos. Tratamientos con Medicamentos. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos