COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

Durvalumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°19

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre de 2021.

Fecha de publicación: Mayo de 2022.

Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 19.

Durvalumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado.

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 **Hospital Interzonal General de Agudos Profesor Dr. Rodolfo Rossi:**

Lucas Ángel Damián, González.

Supervisión CONETEC:

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

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 pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Aproximadamente un 25 % de los casos son diagnosticados en estadios localmente avanzados e irresecables. El tratamiento primario en estos casos se basa en el uso asociado de quimioterapia y radioterapia. Una vez finalizado el tratamiento aquellos pacientes que no hayan progresado continúan en controles periódicos. Sin embargo, luego de un periodo de tiempo variable algunos pacientes progresan evidenciándose metástasis o progresión local del tumor.

Recientemente se han incorporado distintos fármacos inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1, su sigla del inglés *programme death-1*) y su ligando (PD-L1, su sigla del inglés *programme death-ligand 1*) al tratamiento del CP. El nivel de expresión de PD-L1 es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión mayor será el beneficio clínico. Actualmente se encuentra autorizado el uso de durvalumab como mantenimiento luego del tratamiento primario con el objetivo de prolongar la respuesta alcanzada.

El objetivo del presente informe fue evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos del uso de durvalumab (IMFINZI®) en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable que no progresaron luego del tratamiento concurrente con quimioradioterapia basada en platino.

Nuestra revisión arrojó que existe evidencia de alta calidad que muestra que el uso de durvalumab frente a placebo incrementa la sobrevida global y libre de progresión. Sin embargo, su utilización no mejoraría la calidad de vida y trae aparejado un incremento en la incidencia de eventos adversos severos (grado 3 o 4). Evidencia de moderada calidad muestra que los beneficios esperados se limitan a pacientes cuyo tumor tienen una expresión de PD-L1 mayor o igual al 1%. Esto condujo a que la Agencia Europea de Medicamentos restrinja su utilización a este subgrupo de pacientes. Las guías de práctica clínica y recomendaciones de las principales sociedades internacionales mencionan el tratamiento con durvalumab en congruencia con las agencias regulatorias de cada país.

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina. Evaluaciones económicas realizadas por diversos sistemas de salud pública concluyen que al precio de venta sugerido la utilización de durvalumab no fue considerado costo-efectivo siendo su cobertura sólo contemplada luego de una reducción en el precio de adquisición que garantizó la costo-efectividad en el contexto local. Alguna de estas evaluaciones solo contempló como población susceptible de tratamiento aquellos con PD-L1 mayor o igual al 1%. Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia estimó que el costo incremental neto de incluir IMFINZI® a nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento independientemente del nivel de PD-L1 expresado por el tumor, por lo que sólo podría considerarse con una sensible reducción del precio del fármaco.

La Mesa Técnica de forma global clasificó el beneficio observado con durvalumab de moderado a grande, y los riesgos como pequeños según la subpoblación contemplada. Catalogó la evidencia que sustenta la decisión de moderada a alta certeza. También que la incorporación de durvalumab conllevaría a un gasto extenso para el sistema sanitario argentino, según una evaluación económica de baja certeza. Finalmente, se concluyó que, según la subpoblación evaluada, la incorporación de esta tecnología podría desde aumentar la inequidad hasta aumentar la equidad, y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo.

La Mesa de Recomendación definió brindar cobertura condicional sujeta a aspectos clínicos y económicos específicos.

ÍNDICE

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN *6*
INTRODUCCIÓN *7*
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA 7
DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS 7
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA *9*
METODOLOGÍA *10*
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA 10
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS 10
CALIDAD DE LA EVIDENCIA 11
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO 11
EVIDENCIA CLÍNICA 14
EVIDENCIA ECONÓMICA 20
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA 26
APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA *29*
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES 29
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS 29
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA 30
CONCLUSIONES *31*
PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN *32*
MESA TÉCNICA 32
MESA DE RECOMENDACIONES 34
CONSULTA PUBLICA *35*
REFERENCIAS *36*

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El surgimiento de diferentes opciones terapéuticas para mejorar la evolución clínica de los pacientes con CP podrían generar un alto impacto para los sistemas de salud a nivel mundial debido a la elevada carga de enfermedad de esta patología y a que poseen un elevado costo respecto al tratamiento habitual.

Durvalumab en la indicación aquí presentada fue una de las tecnologías priorizadas en el año 2021 para ser evaluadas por CONETEC. Debido a esto, y de acuerdo con el alcance de las funciones de CONETEC y del Manual Operativo, se procedió a la realización de un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

El CP es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial.[1] El pronóstico del cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) en estadio III no operable continúa siendo deficiente, y las tasas de sobrevida a largo plazo bajas. El estándar de tratamiento actual de estos pacientes es el uso concurrente de quimioterapia en base a platino y radioterapia.[2,3] Cuando esta estrategia no es posible, su administración secuencial es una alternativa válida.

En los últimos años se han incorporado los inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1, su sigla del inglés *programme death-1*) y su ligando (PD-L1, su sigla del inglés *programme death-ligand 1*) al tratamiento del cáncer de pulmón. El nivel de expresión de PD-L1 en CPNCP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión mayor será la probabilidad de beneficio clínico. Un nivel de expresión de PD-L1 superior o igual al 1% es considerado positivo, y se estima que la prevalencia de esta población representa aproximadamente un 80% de los pacientes con diagnóstico de CPNCP.[4]

Este documento pretende evaluar la eficacia y seguridad existente sobre durvalumab, así como las instancias regulatorias y de cobertura en otros países, junto a un análisis de impacto económico potencial en el contexto del sistema de salud argentino.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

A nivel mundial el CP es la segunda neoplasia más frecuente luego del cáncer de mama.[1] Durante el año 2020 se estima que fueron diagnosticados más de 2,2 millones de nuevos casos, registrándose aproximadamente 1,8 millones de muertes constituyendo la primera causa de muerte por cáncer.[1]

En Argentina, se diagnostican anualmente más de 12.000 casos y mueren 10.700 personas, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad de 19,2 y 16,8 por 100.000 habitantes respectivamente.[5] De esta manera en nuestro país el CP constituye la primera causa de mortalidad y el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado luego de los tumores de mama y colon.

El CPCNP representa aproximadamente el 80 al 85% de los casos e incluye, fundamentalmente, los siguientes subtipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes.[2,3] La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, siendo estándar en los estadios localizados (I y II) y para aquellos pacientes operables. [2,3]

Sin embargo, aproximadamente un 20-30% de los pacientes se diagnostican en estadio III, es decir con enfermedad localmente avanzada no subsidiaria de tratamiento quirúrgico. El tratamiento de referencia para el CPCNP localmente avanzado e irresecable es la quimioterapia en base a sales de platino combinados con radioterapia administrados de manera concurrente.[2,3] Este esquema se recomienda en pacientes con buen estado general (ECOG 0 o 1), sin comorbilidades, y menores de 70 años. La quimioradioterapia secuencial se recomienda en pacientes con un PS ≥ 2 y/o pacientes de edad avanzada y/o debilitados.[2,3]

DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (tipo IgG1ƙ) que bloquea de manera selectiva la interacción del receptor PD-L1 con sus ligandos PD1 y CD80 expresados en

células inmunitarias.[6–8] El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, involucrado en el control de las respuestas inmunitarias. Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T.[6–8]

Se encuentra autorizado por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para ser utilizado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado y no resecable (estadio III), y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia basada en platino.[6–8] La EMA condiciona su uso agregando un requisito adicional, los tumores deben expresar PD-L1 ≥ 1% en las células tumorales.[8]

La dosis inicial recomendada de durvalumab es de 10 mg/kg cada dos semanas o una dosis fija de 1500 mg cada cuatro semanas. Debe ser administrado de manera endovenosa hasta la progresión de enfermedad, presencia de toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 12 meses en pacientes sin progresión de enfermedad.[6–8] En argentina es comercializado por la Empresa AstraZeneca S.A. bajo el nombre de IMFINZI © (Certificado N°: 59.066) en viales conteniendo 120 o 500 mg de durvalumab.[6]

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones, políticas de cobertura y aspectos económicos de la utilización de durvalumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable (estadio III) luego de que no progresaran tras el tratamiento concurrente con quimioradioterapia basada en platino.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Durvalumab es más efectivo y seguro que el uso de placebo en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable (estadio III) luego de que no progresaran tras el tratamiento concurrente con quimioradioterapia basada en platino?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de durvalumab en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable (estadio III) luego de que no progresaran tras el tratamiento concurrente con quimioradioterapia basada en platino?
- ¿Cuáles son las políticas de cobertura en los diferentes sistemas de salud para el uso de durvalumab en la población objetivo?
- ¿Se debería financiar la cobertura de durvalumab en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable (estadio III) luego de que no progresaran tras el tratamiento concurrente con quimioradioterapia basada en platino?
- ¿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, *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 Tecnologías no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 20 de agosto del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda:

((Lung Neoplasms[Mesh] OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small Cell Lung[tiab] OR Non-Small-Cell[tiab] OR Pulmonary Neoplasm*[tiab] OR Lung Neoplasm*[tiab] OR Lung Cancer*[tiab] OR Pulmonary Cancer*[tiab] OR Pulmonary Tumor*[tiab] OR Lung Tumor*[tiab]) AND (durvalumab [Supplementary Concept] OR durvalumab [tiab] OR Imfinzi [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 de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable III no progresados a tratamiento con quimioradioterapia concurrente.
Intervención y comparadores	***Intervención:*** Durvalumab. ***Comparadores:*** Placebo.
Puntos finales relevantes	***Eficacia***: Sobrevida global, sobrevida libre de progresión y/o metástasis, calidad de vida relacionada a la salud. ***Seguridad***: incidencia de eventos adversos severos, número de muertes asociadas al tratamiento. Tasa de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales (solo si aplica), 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 Para evaluar la credibilidad de los análisis de modificación del efecto se utilizó el instrumento ICEMAN (sigla del inglés *Instrument for assessing the Credibility of Effect Modification Analyses*).[9]

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de durvalumab en la indicación contemplada. Asimismo, se examinó un análisis adicional utilizando la subpoblación de pacientes con expresión de PD-L1 >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.

Estimando un promedio de 400 casos anuales de personas con diagnóstico de CPNCP localmente avanzado e irresecable (estadio III) que no han progresados al tratamiento con quimioradioterapia concurrente basado en platino y tomando la perspectiva del sistema de salud argentino, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario sobre la inclusión de durvalumab (Imfinzi®). El modelo se desarrolló utilizando el programa Microsoft® Excel® para Microsoft 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Las referencias epidemiológicas sobre la incidencia y evolución de los pacientes con CPNCP pasibles de recibir durvalumab, así como los recursos necesarios para la atención, se tomaron de referencias en guías de práctica nacionales y estudios internacionales.

A continuación, se resumen los principales parámetros generales del modelo:

Tabla 2. Parámetros generales del modelo

Parámetros	Valor
Horizonte temporal (años)	3
Año de Inicio	2022
Perspectiva	Sistema de salud de Argentina
Costos considerados:	
• **Adquisición de medicamentos**	Sí
• **Administración de medicamentos**	Sí
• **Tratamiento Eventos Adversos**	Sí
• **Seguimiento habitual**	Sí
• **Tratamientos subsiguientes**	Sí
• **Costos indirectos**	No
Moneda	Pesos Argentinos noviembre 2021

Los costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición y administración al momento de iniciar el tratamiento con durvalumab como en las líneas subsiguientes ante la progresión de la enfermedad. También fueron incluidos los costos generados por el

tratamiento de los eventos adversos. Para su estimación se realizó un modelo de sobrevida particionado con tres estados de salud mutuamente excluyentes (pre-progresión, post-progresión y muerte). Este método requiere de la simulación de la sobrevida libre progresión y de la sobrevida global a lo largo de todo el horizonte temporal del modelo. La probabilidad acumulada de sobrevida para SLP y SG, se utilizan para estimar el número de pacientes que ocupan los diferentes estados de salud del modelo. Estos datos resultaron de la extracción de las curvas de tiempo al evento para cada desenlace publicadas en el estudio PACIFIC ante la ausencia de los datos individuales de pacientes para la reconstrucción y parametrización. La distribución de tratamientos ante la progresión de la enfermedad fue obtenida de los estudios pivótales y validados por el equipo de investigación. Se consideró una adherencia del 100% al tratamiento.Todos los costos se expresan en pesos argentinos (ARS) de diciembre 2021 (1 USD = 101 ARS).[10] 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 de Alfa Beta.[11,12] 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.[13]

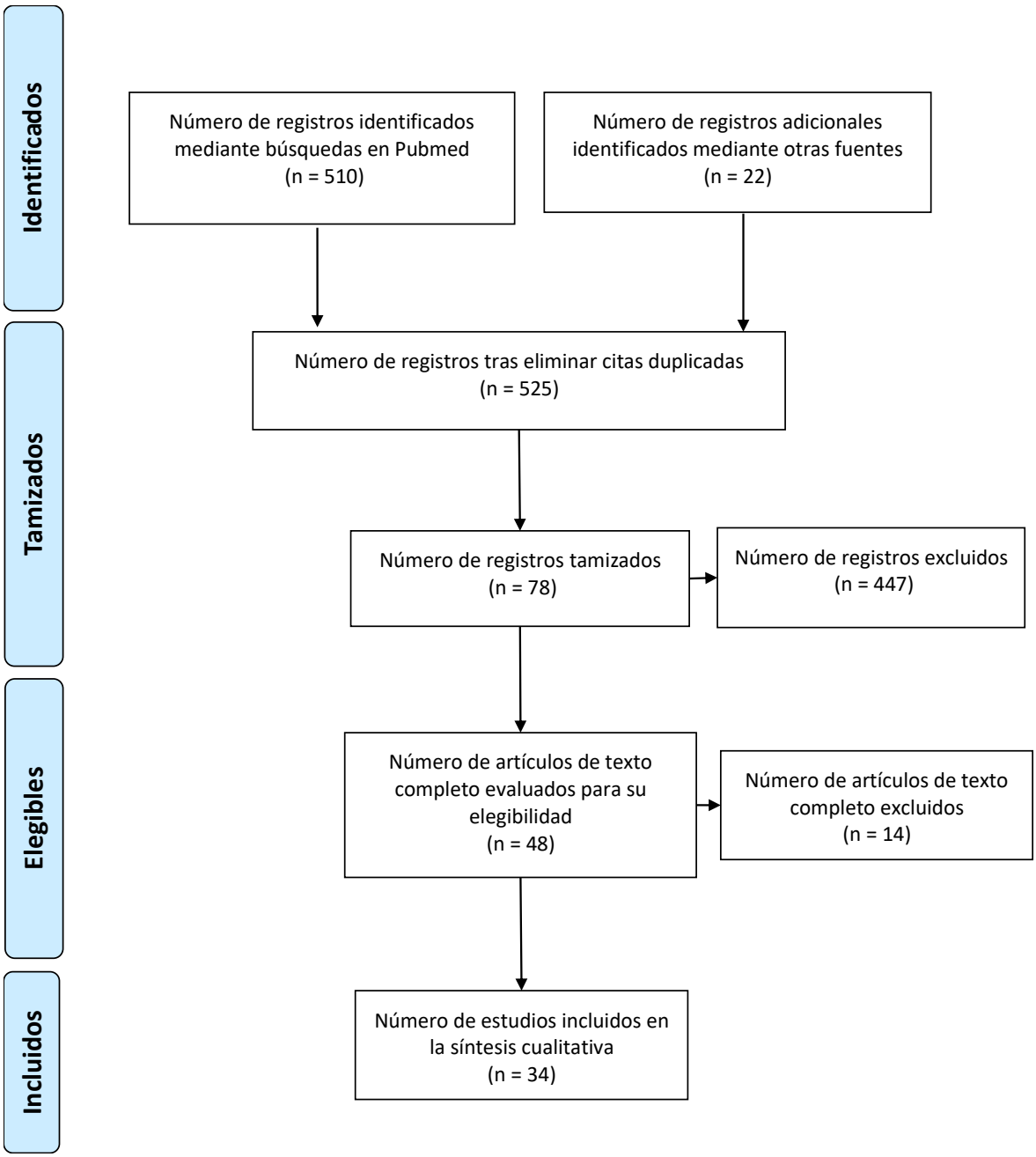
Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud 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 tomo 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://economiaygestiondelasalud.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 (y sus actualizaciones), seis guías de práctica clínica, cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias, 12 políticas de cobertura, ocho evaluaciones económicas y se realizó un análisis de impacto presupuestario.

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



EVIDENCIA CLÍNICA

Antonia y cols. publicaron en 2017 un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el uso de durvalumab en pacientes con diagnóstico de CP no células pequeñas localmente avanzado, no resecable (estudio denominado PACIFIC; NCT02125461).[14] En este estudio fueron enrolados pacientes que luego de haber recibido de manera concurrente quimioterapia basada en platino y radioterapia no progresaron. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir durvalumab o placebo cada 2 semanas hasta completar un máximo de 12 meses. Los objetivos primarios del estudio fueron la sobrevida libre de progresión (SLP) de acuerdo con los criterios de valoración de respuesta en tumores sólidos (RECIST, del inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) en su versión 1.1, que fue evaluado por medio de un comité independiente y la sobrevida global (SG). Entre los objetivos secundarios se encontraban: el porcentaje de pacientes que estaban vivos sin progresión en distintos puntos específicos (12 y 18 meses), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y el tiempo hasta la muerte o aparición de metástasis a distancia (todos evaluados por medio de una revisión central independiente), y la incidencia de efectos secundarios clasificados acorde a los criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE, del inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) en su versión 4.03. También fue evaluada la calidad de vida relacionada a la salud a través del instrumento diseñado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, del inglés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 y el submódulo para pacientes con cáncer de pulmón QLQ-LC13. La determinación de la expresión tumoral de PD-L1 no fue un criterio de inclusión del estudio, sin embargo, se planificó un análisis de subgrupo en función del nivel de expresión en células tumorales de PD-L1 antes de la quimioradioterapia utilizando el test VENTANA PD-L1 (SP263) y un umbral de corte del 25%.

La mediana de edad de todos los pacientes fue 64 años, la mayoría eran hombres (70,1%), representando el subtipo histológico escamoso el 45,7% de la muestra. La respuesta a la quimioradioterapia previa fue similar en ambos grupos.

El primer análisis interino fue publicado en el año 2017 luego de una mediana de seguimiento de 14,5 meses. La evaluación del comité de revisión central independiente señalo un incremento en la SLP (16,8 versus 5,6 meses; HR: 0,52; IC 95%: 0,42 a 0,65; p <0.01), y de la TRO (28,4% vs. 16 %; P <0,01) entre los pacientes que recibieron durvalumab comparada con placebo. Los resultados de SLP fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo la respuesta al tratamiento previo, el estadio de la enfermedad (IIIA o IIIB), tipo histológico o nivel de expresión de PD-L1 antes de la quimioradioterapia (umbral 25%). Al momento de la realización del análisis primario los datos para evaluar la sobrevida global no eran lo suficientemente maduros.

Posteriormente fueron publicadas tres actualizaciones con diferentes medianas de seguimiento.[15–18] La más reciente de ellas con una mediana de seguimiento de 34,2 meses donde se evidencia un incremento en mediana de sobrevida global (47,5 versus 29,1; HR 0,72; IC95%: 0,59 a 0,89), manteniéndose el beneficio observado en la SLP (16,9 vs 5,6 meses; HR 0,55; IC 95%: 0,45 a 0,68).

Posteriormente se realizó un análisis post hoc adicional disminuyendo el umbral de corte de PD-L1 preplanificado a 1%. De los 713 pacientes aleatorizados, la información sobre la expresión de PD-L1 en células tumorales estuvo disponible en 451 pacientes (63% de la muestra), 148 de los cuales tenían una expresión de PD-L1 <1%, y 303 mayor o igual al 1%. En este análisis los pacientes con expresión de PD-L1 <1% en células tumorales no evidenciaron beneficio estadísticamente significativo con el uso durvalumab en la SG (33,9 vs. 43 meses; HR: 1,05; IC 95%: 0,69 a 1,62) y en la SLP (10,7 vs. 5,6 meses; HR: 0,79; IC 95%: 0,53 a 1,19). Mientras que los pacientes con PD-L1 ≥1% presentaron un incremento

significativo en la SG (57,4 vs. 29,6 meses; HR: 0,6; IC 95%: 0,43 a 0,84) y en la SLP (23,9 vs. 5,6; HR: 0,49; IC 95%: 0,36 a 0,66).[17]

Los valores de calidad de vida cuantificados a través de los instrumentos QLQ-C30 y QLQ-LC13 se mantuvieron estables en ambos grupos de tratamientos, sin cambios clínicamente relevantes desde el inicio del tratamiento, ni diferencias en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida.[19,20]

Los eventos adversos severos clasificados como grado 3/4 ocurrieron en el 29,9% y 26,1%, respectivamente. El evento adverso más común fue la neumonía (en 4,4% de los pacientes en el grupo durvalumab y 3,8% de los pacientes en el grupo placebo). La discontinuación debido a eventos adversos ocurrió en 15,4% de los pacientes en el grupo durvalumab y 9,8% de los pacientes en el grupo placebo.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 3. Durvalumab (Imfinzi®) comparado con observación en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino.

Paciente o población: pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino.
Intervención: durvalumab (Imfinzi®).
Comparación: observación.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con observación	**Riesgo con durvalumab (Imfinzi®)**				
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 34.2 meses	**12 meses**		**HR 0.71** (0.57 a 0.88)	749 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Durvalumab (Imfinzi®) incrementa la sobrevida global de los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas.
	75 por 100	**81 por 100** (77 a 85)				
	24 meses					
	55 por 100	**66 por 100** (59 a 71)				
	36 meses					
	44 por 100	**55 por 100** (48 a 62)				
Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluado con : Criterios RECIST seguimiento: mediana 34.2 meses	**12 meses**		**HR 0.55** (0.44 a 0.67)	713 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Durvalumab (Imfinzi®) incrementa la sobrevida libre de progresión de los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas.
	34 por 100	**56 por 100** (49 a 63)				
	24 meses					
	25 por 100	**46 por 100** (39 a 54)				
	36 meses					
	21 por 100	**42 por 100** (35 a 50)				
Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluado con : Criterios RECIST 1.1 seguimiento: mediana 14.5 meses	16 por 100	**28 por 100** (20 a 40)	**RR 1.78** (1.27 a 2.51)	656 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Durvalumab (Imfinzi®) da como resultado un incremento en la tasa de respuesta objetiva.
Eventos Adversos Severos (Grado 3/4) evaluado con: CTCAE seguimiento: mediana 14.2 meses	26 por 100	**30 por 100** (23 a 39)	**RR 1.148** (0.890 a 1.480)	710 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Durvalumab (Imfinzi®) no incrementa la incidencia de eventos adversos severos (grado 3/4).
Tiempo al deterioro en la Calidad de Vida (CVRS) evaluado con: EORTC QLQ-C30 seguimiento: mediana 25.2 meses	56 por 100	**54 por 100** (46 a 62)	**HR 0.95** (0.77 a 1.18)	702 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕◯ Moderado	durvalumab (imfinzi®) es probable que no reduzca el tiempo al deterioro en la calidad de vida.

Tabla 3. Durvalumab (Imfinzi®) comparado con observación en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino.

Paciente o población: pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino.
Intervención: durvalumab (Imfinzi®).
Comparación: observación.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con observación	**Riesgo con durvalumab (Imfinzi®)**				
Tasa de discontinuación del tratamiento por EA seguimiento: mediana 14.2 meses	10 por 100	**15 por 100** (10 a 24)	**RR 1.58** (1.02 a 2.46)	713 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	Durvalumab (Imfinzi®) da como resultado un incremento en la tasa de discontinuación del tratamiento por la aparición de 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.

Tabla 4. Durvalumab (Imfinzi®) comparado con placebo / observación en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino con expresión de PD-L1 ≥ 1%.

Paciente o población: pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino con expresión de PD-L1 ≥ 1%.
Intervención: durvalumab (Imfinzi®).
Comparación: placebo / observación.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo / observación	**Riesgo con durvalumab (Imfinzi®)**				
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 34.2 meses	**48 meses**		**HR 0.60** (0.43 a 0.84)	303 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕◯ Moderado[1,a]	Durvalumab (Imfinzi®) probablemente incremente la sobrevida global.
	38 por 100	**56 por 100** (44 a 66)				
	24 meses					
	53 por 100	**68 por 100** (59 a 76)				
	36 meses					
	45 por 100	**62 por 100** (51 a 71)				
Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluado con : RECIST 1.1 seguimiento: mediana 34.2 meses	**24 meses**		**HR 0.49** (0.36 a 0.66)	303 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta[1,a]	Durvalumab (Imfinzi®) da como resultado un incremento en la sobrevida libre de progresión.
	25 por 100	**51 por 100** (40 a 61)				
	36 meses					
	18 por 100	**43 por 100** (32 a 54)				
	48 meses					
	18 por 100	**43 por 100** (32 a 54)				

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.

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. Análisis post hoc: se trata de la realización de un analisis de subgrupo adicional que no estaba previamente definido en el protocolo del estudio. Un modelo exploratorio de imputación múltiple se utilizó para imputar los datos faltantes.

Tabla 5. Durvalumab (Imfinzi®) comparado con placebo / observación para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino con expresión de PD-L1 < 1%.

Paciente o población: pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable luego del uso de quimioradioterapia basada en platino con expresión de PD-L1 < 1%.
Intervención: Durvalumab (Imfinzi®).
Comparación: placebo / observación.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo / observación	**Riesgo con Durvalumab (Imfinzi®)**				
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 34.2 meses	**12 meses**		**HR 1.05** (0.69 a 1.62)	148 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕◯ Moderado	Durvalumab (Imfinzi®) probablemente no incremente la sobrevida global.
	79 por 100	**78 por 100** (68 a 85)				
	24 meses					
	66 por 100	**64 por 100** (51 a 75)				
	36 meses					
	54 por 100	**52 por 100** (36 a 65)				
Sobrevida libre de Progresión (SLP) evaluado con : RECIST 1.1 seguimiento: mediana 34.2 meses	**12 meses**		**HR 0.79** (0.53 a 1.19)	148 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕◯ Moderado	Durvalumab (Imfinzi®) probablemente no incremente la sobrevida libre de progresión.
	34 por 100	**42 por 100** (27 a 56)				
	36 meses					
	27 por 100	**36 por 100** (21 a 50)				

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.

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.

Referencias

1.L, Paz-Ares, A, Spira, D, Raben, D, Planchard, BC, Cho, M, Özgüroğlu, D, Daniel, A, Villegas, D, Vicente, R, Hui, S, Murakami, D, Spigel, S, Senan, CJ, Langer, BA, Perez, AM, Boothman, H, Broadhurst, C, Wadsworth, PA, Dennis, SJ, Antonia, C, Faivre-Finn. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology; 2020.

EVIDENCIA ECONÓMICA

En Argentina, el precio de venta al público de una ampolla de durvalumab conteniendo 120 mg y 500 mg es de ARS 133.190,07 (pesos argentinos noviembre 2021) y ARS 554.958.62 respectivamente.[21] Siendo la dosis recomendada de durvalumab 1500 mg cada 28 días, un ciclo de tratamiento costaría aproximadamente ARS 1.664.875,86 y 12 meses de tratamiento (13 ciclos) ARS 21.643.386,18. Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público.

Se analizaron ocho evaluaciones económicas de durvalumab en CPNCP. Ninguna de ellas hace referencia al impacto presupuestario o la costo-efectividad de la utilización de durvalumab en este grupo de pacientes en Argentina y otros países de la región.

Mehra y cols. publicaron en el año 2020 un análisis de costo-efectividad de durvalumab como tratamiento de mantenimiento bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de los Estados Unidos.[22] Se utilizó como umbral hipotético el de 100.000 dólares estadounidenses (USD) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) y el costo considerado del durvalumab fue de USD 7,37 y 7 por miligramo bajo las perspectivas de Medicare y aseguradoras privadas respectivamente. El análisis del caso base mostró una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de durvalumab de USD 55.285 y de 61.111 por AVAC para Medicare y aseguradoras privadas respectivamente. El resultado fue sensible al porcentaje de utilización y duración de inmunoterapia (nivolumab) en pacientes progresados. La probabilidad de que durvalumab sea costo-efectivo fue del 97,4% bajo la perspectiva de Medicare y el 97,3% para las aseguradoras privadas.

Otro análisis de costo-efectividad publicado por Criss y cols. en el año 2019 mostraron resultados similares de costo efectividad en los Estados Unidos.[23]

Armeni y cols. publicaron en el año 2020 un análisis de costo-efectividad de durvalumab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNCP con expresión de PD-L1 mayor o igual 1%.[24] Se realizó bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de Italia. Se utilizó como umbral 16.372 euros (EUR) por AVAC y el costo considerado del durvalumab fue de 5 EUR por miligramo. El modelo asumió que aquellos pacientes que no recibieron durvalumab recibirían ante una eventual progresión de la enfermedad un tratamiento de inmunoterapia. Mientras que los pacientes que recibieron durvalumab solo tratamiento de quimioterapia. El análisis del caso base mostro una RCEI de durvalumab fue EUR 42.322 por AVAC. Los autores concluyen que no sería costo-efectivo al precio de venta publicado, solo estaría por debajo del umbral establecido al aplicar un descuento que podría oscilar entre el 13 y 30%.

Panje y cols. publicaron en el año 2020 un análisis de costo-efectividad de durvalumab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNCP.[25] Se realizó bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de Suiza. Se utilizó como umbral hipotético el de 100.000 francos suizos por AVAC y el costo considerado del durvalumab fue de 5,95 francos suizos por miligramo. El análisis del caso base mostró una RCEI de 88.703 francos suizos por AVAC cuando se realizó el análisis independientemente del nivel de PD-L1 y de 66.131 en pacientes con expresión de PD-L1 mayor a 1%. El análisis probabilístico mostró que el uso de durvalumab sería costo-efectivo al precio de venta publicado en el 75% de las simulaciones.

Dunlop y cols. publicaron en el año 2021 un estudio de costo-efectividad sobre el uso de durvalumab bajo la perspectiva del Sistema de Salud del Reino Unido.[26] Se utilizó como umbral 30.000 libras (GBP) por AVAC. El costo considerado del durvalumab fue de GBP 592 por vial de 120 mg y GBP 2.466 por vial de 500 mg. El análisis solo incluyó la población con expresión de PD-L1 mayor o igual 1%. El análisis del caso base mostró una RCEI de GBP 22.665 por AVAC.

El Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCEP, su sigla en inglés *National Centre for Pharmacoeconomics*) publicó en el año 2020 un análisis de costo-efectividad sobre el uso de durvalumab en el contexto clínico de este documento.[27] El costo considerado del durvalumab fue de EUR 776 por vial de 120 mg y de EUR 3.231 por vial de 500 mg. La RCEI fue EUR 62.377/ AVAC. La probabilidad de que durvalumab sea considerado costo-efectivo fue de 0,1% y 9,8% si se utilizan como umbral para ese país EUR 20.000 /AVAC o EUR 45.000 /AVAC. Los resultados fueron sensibles a la proporción de pacientes que recibieron inmunoterapias posteriores y su duración y el tiempo hasta la interrupción de durvalumab. El NCPE concluyó que solo se considere el reembolso de durvalumab si se puede mejorar la costo-efectividad en relación con los tratamientos existentes.

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 2019 su informe respecto al uso de durvalumab en pacientes con CPNCP estadio III con expresión de PD-L1 ≥ 1%.[28] El análisis de costo-efectividad realizado resultó en una RCEI superior a las GBP 30.000 por AVAC utilizado como umbral en algunos casos, y por debajo en otros principalmente debido a los parámetros utilizados para extrapolar el beneficio alcanzado. El documento concluye que no se podía recomendar para el uso de rutina, sino dentro de un programa de acceso financiado por el Fondo de Medicamentos contra el Cáncer (CDF, su sigla del inglés *Cancer Drugs Fund*).

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en el año 2019 una evaluación económica del uso de durvalumab en pacientes con CPNCP.[29] El costo considerado del durvalumab fue de 938,17 dólares canadienses (CAD) por vial de 120 mg y de CAD 3.911 por vial de 500 mg. El análisis del caso base mostró una RCEI de CAD 162.670 por AVAC (umbral estimado de CAD 50.000 por AVAC).

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Para cumplimentar esta sección del presente informe, se generó un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) estableciendo una comparación entre el tratamiento disponible actualmente en nuestro país, y la potencial incorporación de durvalumab. Con base a las diferencias en las autorizaciones de comercialización de durvalumab realizadas por las diferentes agencias reguladoras se plantearon dos análisis: pacientes sin progresión luego del tratamiento concurrente de quimioradioterapia (independientemente del grado de expresión y/o conocimiento del nivel de PD-L1; Caso Base) y aquellos pacientes con expresión de PD-L1 ≥1% (escenario alternativo A).

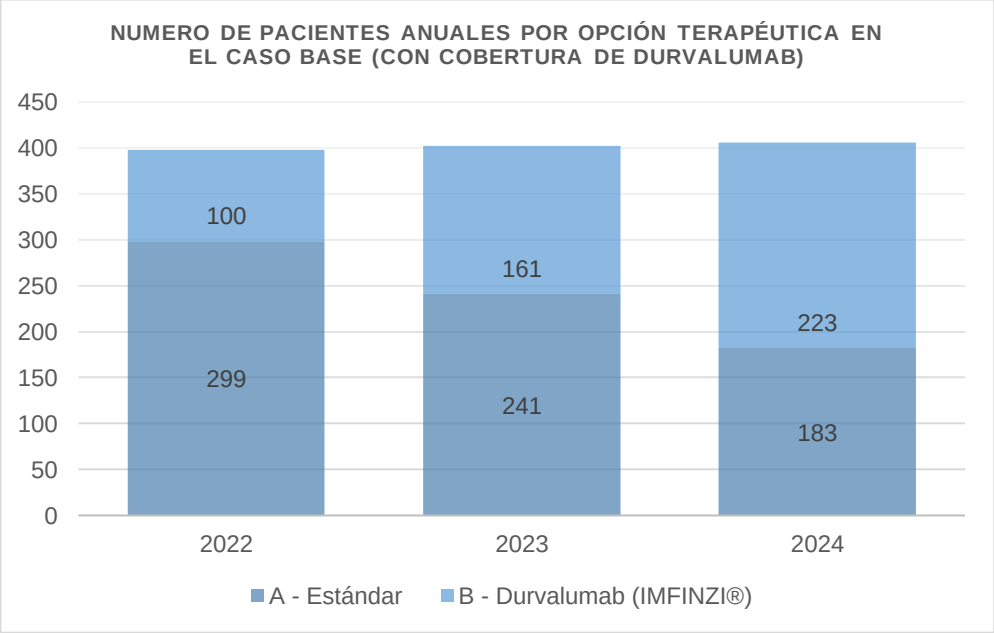
Tabla 6. Parámetros y valores utilizados para determinar la población objetivo.

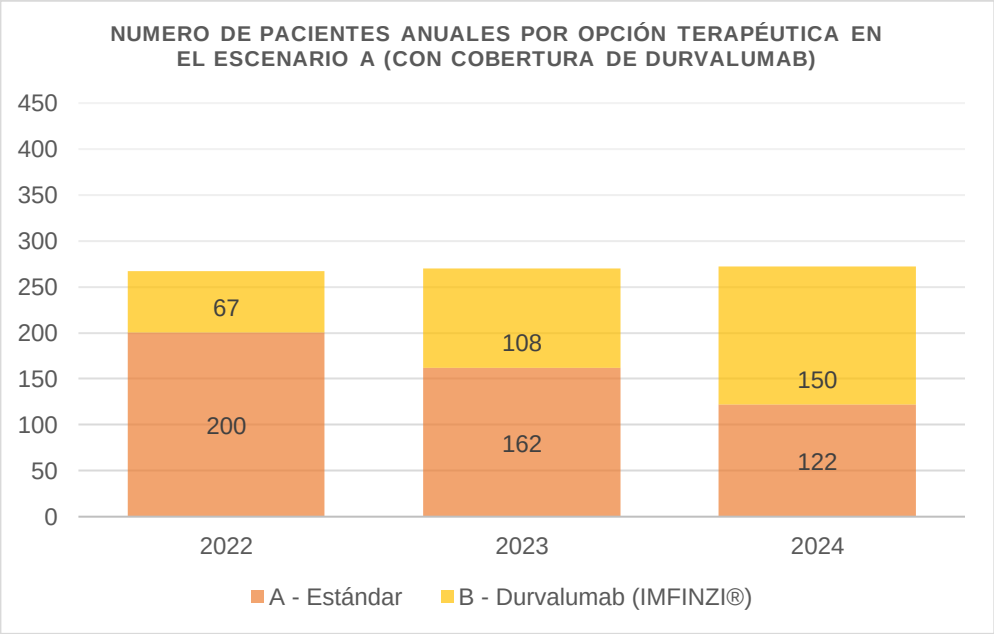
Variable	Valor	Año		
		2022	**2023**	**2024**
Estimación poblacional	--	46.234.830	46.654.581	47.067.641
Prevalencia Anual de CP (c/100.000)	26,8	12.391	12.503	12.614
% pacientes con CP no células pequeñas	85	10.532	10.628	10.722
% pacientes diagnosticados en estadío III	25	2.633	2.657	2.681
% pacientes pasibles de tratamiento concurrente de quimio radioterapia	29,4	774	781	788
% pacientes sin progresión	51,4	399	402	406
% pacientes con expresión de PDL1 >1%	67	267	270	272

En ambos escenarios se utilizaron las mismas cuotas de mercado para la tecnología a evaluar y su comparador. Las mismas fueron elaboradas a partir de datos provistos por el productor de la tecnología e integrantes de la mesa técnica de la CONETEC. En el mundo de referencia (sin cobertura de durvalumab) se asumió una cuota de mercado para durvalumab del 0% durante todo el horizonte temporal contemplado. A continuación, se describen las cuotas de mercado asumidas por el modelo en el mundo propuesto (con cobertura de durvalumab).

Tabla 7. Cuota de mercado en el mundo propuesto (con cobertura de durvalumab).

	2022	2023	2024
Tratamiento de sostén y seguimiento estándar	75%	60%	45%
Durvalumab (IMFINZI®)	25%	40%	55%





Los costos unitarios de los medicamentos considerados fueron calculados tomando el precio de salida del laboratorio (PSL) calculado a partir del precio de venta al público (PVP) publicado en las bases de datos de Alfabeta.[30] Los valores corresponden a noviembre de 2021. En aquellos casos de encontrarse disponible comercialmente más de una marca el valor especificado corresponde a un costo promedio. No se consideró tasa de inflación ni de descuento.

Tabla 8. Costos de adquisición de durvalumab y drogas utilizadas al momento de la progresión de la enfermedad.

Drogas	Mg por unidad	Unidades por presentación	Costo por presentación (PVP)
Durvalumab	500	1	$ 554958,62
Nivolumab	100	1	$ 320.999,21
Nivolumab	40	1	$ 128.395,82
Pembrolizumab	100	1	$ 595.558,53
Pemetrexed	500	1	$ 311.465,62
Gemcitabina	1000	1	$ 53.728,20
Erlotinib	150	30	$ 375.440,15
Crizotinib	250	60	$ 730.374,48
Cisplatino	50	1	$ 5.566,74

Se considero un valor de $ 6.642 para la administración de quimioterapia endovenosa.

Los resultados del impacto presupuestario acumulado entre 2022 y 2024 en el caso base (pacientes con diagnóstico de CPNCP independientemente del grado de expresión y/o conocimiento del nivel de PD-L1) se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 9. **Resultados del Caso Base.**				
	Periodo			
Resultado	**2022**	**2023**	**2024**	**Acumulado**
Pacientes elegibles	399	402	406	1206
Pacientes tratados con Placebo	299	241	183	722
Pacientes tratados con Durvalumab (IMFINZI®)	100	161	223	484
Costos Anuales Sin Durvalumab (IMFINZI®)				
Adquisición	-	-	-	-
Seguimiento	42.486.189,1	62.261.537,0	77.766.336,7	182.514.062,7
Tratamiento de eventos adversos	-	-	-	-
Adquisición de líneas Subsiguientes de tratamiento	483.364.117,4	1.206.824.457,1	1.750.719.245,2	3.440.907.819,7
SubTotal	**525.850.306,5**	**1.269.085.994,1**	**1.828.485.581,9**	**3.623.421.882,5**
Costos Anuales Con Durvalumab (IMFINZI®)				
Adquisición	883.047.958,51	1.480.614.587,08	2.068.276.719,33	4.431.939.264,92
Seguimiento	46.296.855,01	73.008.792,49	97.913.283,11	217.218.930,61
Tratamiento de eventos adversos	5.803.168,68	13.168.566,21	22.325.305,50	41.297.040,38
Adquisición de líneas Subsiguientes de tratamiento	405.533.029,34	968.747.749,75	1.313.838.638,12	2.688.119.417,21
SubTotal	**1.340.681.011,53**	**2.535.539.695,53**	**3.502.353.946,06**	**7.378.574.653,13**
Impacto presupuestario por categoría				
Adquisición	883.047.958,5	1.480.614.587,1	2.068.276.719,3	4.431.939.264,9
Seguimiento	3.810.666,0	10.747.255,5	20.146.946,4	34.704.867,9
Tratamiento de eventos adversos	5.803.168,7	13.168.566,2	22.325.305,5	41.297.040,4
Adquisición de líneas Subsiguientes de tratamiento	-77.831.088,1	-238.076.707,3	-436.880.607,1	-752.788.402,5
Total NETO	**$ 814.830.705,0**	**$ 1.266.453.701,4**	**$ 1.673.868.364,2**	**$ 3.755.152.770,7**

Los resultados mostraron que para ambos escenarios el impacto presupuestario promedio de los tres años fue superior al umbral de alto impacto establecido, con un resultado acumulado de ARG 3.755.152.770,7 (USD 37.179.730) cuando se considera la población independientemente del nivel de expresión de PD-L1 (caso base) y de ARG 2.619.820.790,2 (USD 25.938.819) cuando se selecciona a los pacientes con PD-L1>1% (escenario A).

Tabla 10. Resultados del escenario alternativo (escenario B: pacientes con PD-L1>1%).				
	Periodo			
Resultado	**2022**	**2023**	**2024**	**Acumulado**
Pacientes elegibles	267	270	272	809
Pacientes tratados con Placebo	200	162	122	485
Pacientes tratados con Durvalumab (IMFINZI®)	67	108	150	324
Costos Anuales Sin Durvalumab (IMFINZI®)				
Adquisición	-	-	-	-
Seguimiento	28.137.291,9	41.805.483,4	51.800.817,3	121.743.592,6
Tratamiento de eventos adversos	-	-	-	-
Adquisición de líneas Subsiguientes de tratamiento	332.803.101,8	792.026.352,5	1.163.520.750,2	2.288.350.204,5
SubTotal	360.940.393,7	833.831.835,9	1.215.321.567,5	2.410.093.797,2
Costos Anuales Con Durvalumab (IMFINZI®)				
Adquisición	613.996.923,00	1.032.896.762,68	1.439.940.103,18	3.086.833.788,85
Seguimiento	31.137.910,32	50.321.914,82	67.829.619,07	149.289.444,21
Tratamiento de eventos adversos	4.035.033,07	9.343.083,55	15.924.532,19	29.302.648,81
Adquisición de líneas Subsiguientes de tratamiento	273.997.503,22	626.399.699,34	864.091.502,91	1.764.488.705,47
SubTotal	923.167.369,60	1.718.961.460,38	2.387.785.757,35	5.029.914.587,33
Impacto presupuestario por categoría				
Adquisición	613.996.923,0	1.032.896.762,7	1.439.940.103,2	3.086.833.788,9
Seguimiento	3.000.618,4	8.516.431,4	16.028.801,7	27.545.851,6
Tratamiento de eventos adversos	4.035.033,1	9.343.083,6	15.924.532,2	29.302.648,8
Adquisición de líneas Subsiguientes de tratamiento	-58.805.598,6	-165.626.653,2	-299.429.247,3	-523.861.499,1
Total NETO	**562.226.975,9**	**885.129.624,4**	**1.172.464.189**	**2.619.820.790,2**

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

El NICE recomienda el uso de durvalumab dentro del programa de acceso del CDF en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado e irresecable que expresan PD-L1 en más del 1% de las células tumorales y cuya enfermedad no ha progresado luego de completar un tratamiento de quimioradioterapia concurrente.[28]

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en su informe de posicionamiento terapéutico concluye que el uso de durvalumab en pacientes con CPNCP localmente avanzado estadio III no resecable, debe ser considerado como una opción de tratamiento preferente frente al seguimiento clínico activo. Su utilización debe restringirse a pacientes que no progresan y que no presenten toxicidades acumulativas tras el tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia, y administrarse durante 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable. No existe evidencia de beneficio en el mantenimiento del tratamiento más allá de los 12 meses.[31] Hace mención a que los pacientes candidatos deben cumplir los siguientes requisitos:

- No ser aptos para cirugía;
- El tumor debe presentar expresión de PD-L1 ≥ 1%;
- Haber recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino;
- No presentar progresión tras tratamiento radical con quimioradioterapia concomitante;
- Presentar un buen estado general (PS 0-1);
- No presentar contraindicaciones para el uso de inmunoterapia;
- No haber recibido previamente un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), recomienda el uso de durvalumab durante 12 meses, hasta progresión, o toxicidad inaceptable en pacientes con CPNCP estadio III localmente avanzado no apto para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimioradioterapia concomitante (con o sin quimioterapia de inducción) basada en platino, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia.[32]

En Canadá, la CADTH, recomienda el uso de durvalumab en pacientes con respuesta al tratamiento con intención curativo de quimioradioterapia concurrente basada en platino siendo su cobertura sólo contemplada luego de una reducción en el costo de adquisición que garantice la costo-efectividad en el contexto local.[33]

Guías de Práctica Clínica

La guía de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) recomienda el uso de durvalumab como terapia de consolidación (independientemente del estado de PD-L1) en pacientes elegibles (PS 0–1) con diagnóstico de CPNPC estadio III irresecable que no han tenido progresión después de tratamiento con 2 o más ciclos de quimioradioterapia concurrente basada en platino.[34] Aclaran que no se recomienda su uso con intención adyuvante en pacientes que se han sometido a cirugía.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*), recomienda la administración durvalumab entre 1 y 42 días después de finalizar el tratamiento de quimioradioterapia ya que ha demostrado un beneficio en la sobrevida global de pacientes con CPNCP en estadio III no resecable cuyos tumores expresan PD-L1 en ≥1% de las células tumorales.[35,36] Según la versión 1.1 de la escala de valoración de beneficio clínico el uso de durvalumab en este contexto clínico tendría un grado 4 en la población por intención de tratar en todas las categorías de PD-L1.[37]

La guía de recomendaciones elaborada por el NICE para el tratamiento del CP en sus distintos estadios menciona el uso de durvalumab para el tratamiento del CPNCP con intención curativa bajo los mismos criterios que se menciona en su ETS (Estadio III irresecable sin progresión luego del tratamiento concurrente de CRT y expresión de PD-L1 más del 1% en células tumorales).[38]

En Argentina la Asociación de Oncología Clínica (AAOC) en su GPC recomienda el uso de durvalumab en aquellos pacientes con enfermedad irresecable en los cuales se ha utilizado un esquema de CRT definitiva y se obtuvo enfermedad estable o respuesta terapéutica.[39]

En Chile, la guía de recomendaciones para el tratamiento del Cáncer de pulmón en persona de 15 años y más elaboradas por el Ministerio de Salud sugiere el uso de inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 por sobre no realizar inmunoterapia en personas con diagnóstico de cáncer pulmonar etapa III no quirúrgicos y tratados con quimioradioterapia.[40] Aunque aclara que su costo podría constituir una barrera de acceso para algunas personas.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recomienda en su guía de práctica clínica para el tratamiento del CP, que en aquellos pacientes donde la enfermedad no sea resecable (estadio IIIA N2 con compromiso voluminoso y/o de múltiples ganglios, estadio IIIB y IIIC), el uso de quimioradioterapia concurrente como tratamiento de elección para los pacientes médicamente aptos.[41] En pacientes sin enfermedad progresiva después de la quimioradioterapia concurrente, recomienda el tratamiento de consolidación con durvalumab durante 1 año.

Políticas de cobertura

En la siguiente tabla, se resumen las guías de práctica clínica y la recomendación correspondiente:

Tabla 11: Resumen de documentos referentes a políticas de cobertura.		
País/Institución/región	Año	Indicación
Alemania/Der Gemeinsame Bundesausschuss [42]	Sí	PD-L1 ≥1%
Australia/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [43]	Sí	Global
Brasil/Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS [44]	No	--
Canadá/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [33]	Sí	Global
Chile/Garantías Explícitas en Salud [45,46]	No	(Recomendado por el MSAL; No incluido en la ley Ricarte Soto)
Colombia/Plan de Beneficios en Salud [47]	No	--
España/Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [31]	Sí	PD-L1 ≥1%
Estados Unidos/Aetna [48]	Sí	Global
Estados Unidos/Centers for Medicare and Medicaid Services [49]	Sí	Global
Francia/ Haute Autorité de Santé [50]	Sí	PD-L1 ≥1%
Reino Unido/ National Institute for Health and Care Excellence [28]	No	Incluido en el plan de CFD en pacientes con PD-L1 ≥1%
Uruguay/Fondo Nacional de Recursos [51]	No	--

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 diseminación. Los aportes aquí vertidos se tuvieron en cuenta por el grupo de investigadores y reflejados en el presente documento.

Se recibieron dos respuestas al formulario abierto en la web CONETEC. El formulario está orientado especialmente a registrar la opinión de pacientes con experiencia en el uso de la tecnología evaluada. Se recibio una respuesta de asociaciones de pacientes realizada a través del formulario específico. En el dejaron plasmada su opinión referente a las emociones provocadas por el diagnóstico de cáncer (angustia, preocupación, miedo, enojo, tristeza, culpa, vergüenza, injusticia, inseguridad). Clasificaron la importancia de los diferentes desenlaces planteados de interés en este documento de la siguiente manera: Sobrevida libre de progresión (Importante pero NO crítico, valor asignado 4/9); Sobrevida global (Crítico, valor asignado 9/9); Calidad de Vida y Respuesta completa (ambos desenlaces Crítico, valor asignado 7/9); y los eventos adversos: fatiga, neumonitis, hipotiroidismo y tos (Importante pero NO crítico, valor asignado 5/9). 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 entregó a las sociedades científicas, un formulario para desarrollar las preguntas PICO. Los comentarios realizados por la AAOC mencionan que la tecnología a evaluar daría un beneficio en un subgrupo de pacientes en posibilidades de incrementar tanto SLP como en

la SG. Los beneficios que otorgaría esta tecnología parecen sopesar las posibles toxicidades que pudieran aparecer con la misma. Cuando uno analiza el trabajo se puede apreciar que la mayoría de los subgrupos se benefician. Sin embargo, en el análisis más detallado se observó que no hubo beneficio en la SG de usar mantenimiento con esta nueva tecnología en los pacientes con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con expresión de PD-L1 negativa (<1%). Parecería que estos dos subgrupos tendrían beneficio en SLP. El costo es una gran limitante para el uso de esta tecnología. Como todas las nuevas terapias, la inmunoterapia implica un costo presupuestario muy elevado y más aún, en un sistema sanitario como el nuestro. Incorporar esta nueva tecnología impresiona influir positivamente en este subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón, que suelen tener un pronóstico pobre. Finalmente, integrantes de AAOC estuvieron presentes en la discusión y 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 miércoles 17 de octubre de 2021 a las 17hs se realizó la primera reunión informativa con los productores de la tecnología, AstraZeneca, miembros de CONETEC y el equipo de investigadores. El laboratorio productor de la tecnología aportó información sobre la eficacia, seguridad e impacto económico para ser considerada por el equipo de realizadores del documento. De manera adicional el día 26 de noviembre respondieron consultas adicionales del equipo de investigación.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de durvalumab frente a placebo incrementa la sobrevida global y libre de progresión. Sin embargo, su utilización no mejoraría la calidad de vida y trae aparejado un incremento en la incidencia de eventos adversos severos (grado 3 o 4).

Evidencia de moderada calidad muestra que los beneficios esperados se limitan a pacientes cuyo tumor tienen una expresión de PD-L1 mayor o igual al 1%. Esto condujo a que la Agencia Europea de Medicamentos restrinja su utilización a este subgrupo de pacientes. Las guías de práctica clínica y recomendaciones de las principales sociedades internacionales mencionan el tratamiento con durvalumab en congruencia de las agencias regulatorias de cada país.

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina. Sin embargo, evaluaciones económicas realizadas por diversos sistemas de salud pública concluyen que al precio de venta sugerido durvalumab no fue considerado costo-efectivo, siendo su cobertura sólo contemplada luego de una reducción en el costo de adquisición que garantizó la costo-efectividad en el contexto local. Alguna de estas evaluaciones solo contempló la población susceptible de tratamiento aquellos con PD-L1 es mayor o igual al 1%.

Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia estimó que el costo incremental neto de incluir IMFINZI® a nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento, independientemente del nivel de PD-L1 expresado por el tumor, por lo que sólo podría considerarse con una sensible reducción del precio del fármaco.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a 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	Durvalumab en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia con platino en comparación a cuidado estándar.	Durvalumab en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia con platino y que expresan PD-L1 en ≥1%.
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ALTA	MODERADA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO	GRANDE
MAGNITUD DEL RIESGO	PEQUEÑO	PEQUEÑO
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	FAVORECE CLARAMENTE AL COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE AUMENTA LA INEQUIDAD	FAVORECE PROBABLEMENTE 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 como ALTA la calidad evidencia global del uso de durvalumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia con platino en comparación a cuidado estándar. Mientras que para aquellos con expresión de PD-L1, la clasificación fue MODERADA.

La evidencia incluida proviene de un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado. El análisis de subgrupo para la población con expresión del PD-L1, no estaba previamente definido en el estudio incluido, es por este motivo que se disminuyó el grado de certeza.

Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación de durvalumab en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia con platino frente al cuidado estándar, 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 como PEQUEÑO. Mientras que para la población que expresa PD-L1 se clasificó como GRANDE para la magnitud del benéfico y como PEQUEÑO la magnitud del riesgo.

La evidencia incluida reportó mejoras relevantes en la sobrevida global, libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva al largo plazo para durvalumab en comparación con el cuidado estándar. Sin embargo, su utilización también demostró tener una mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos, aunque no incrementó la incidencia de eventos adversos serios, en comparación al cuidado estándar. Para la subpoblación con expresión del PD-L1 los beneficios fueron aún mayores.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, y 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 como BAJA. La incorporación durvalumab frente al cuidado estándar conllevaría a un GASTO EXTENSO que FAVORECE CLARAMENTE AL COMPARADOR. Para la subpoblación con expresión del PD-L1 se clasificó para el GASTO como EXTENSO que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR.

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 durvalumab en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia con platino en comparación al cuidado estándar, PROBABLEMENTE AUMENTE LA INEQUIDAD. Mientras que para la subpoblación con expresión de PD-L1 se concluyó que PROBABLEMENTE FAVORECE LA EQUIDAD.

Además de la diferencia entre subpoblaciones para los beneficios mostrados en los desenlaces priorizados por la evidencia incluida, la mesa no encontró otros atributos que puedan favorecer este dominio.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta las metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU), y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación 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 los beneficios clínicos sobre los desenlaces críticos priorizados y 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 pulmón de células no pequeñas, irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimioradioterapia con platino, el uso de durvalumab ha demostrado beneficios relevantes en comparación a cuidado estándar, aunque no demostró beneficios sobre la calidad de vida reportada por los pacientes. Según el análisis de subgrupos presentados en el estudio, se observó que probablemente estos beneficios estén explicados por los pacientes con expresión de PD-L1.

La incorporación de la tecnología respecto al cuidado estándar tendría un impacto positivo sobre la equidad solamente en la población con expresión del PD-L1, aunque probablemente su impacto sobre la salud pública sea negativo según la matriz de CONETEC. También, al precio de venta al público y según las poblaciones objetivos estimadas en el modelo económico, la inclusión de durvalumab generaría gastos extensos.

En base al modelo de impacto presupuestario realizado para este informe, implementar el uso de la tecnología en la población con expresión del PD-L1 y contemplando el uso en solo el 40% de la población objetivo, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- Incrementaría 0,46 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 10.818 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 99 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 2.591 haberes mínimos jubilatorios anuales estimado en ARS 336.991,46.

En el marco actual, la CONETEC recomienda una COBERTURA CONDICIONAL para durvalumab, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- Adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, estadio III irresecable localmente avanzado, cuya enfermedad no haya presentado progresión después del uso concurrente de quimioradioterapia basada en platino y que expresan PD-L1 en ≥1%.

- Presenten un estado funcional aceptable clasificado como 0-1 según la escala ECOG.

- Una vez iniciado el tratamiento debe ser continuado hasta comprobar la progresión de la enfermedad, o aparición de toxicidad inaceptable, o se alcance un máximo de 12 meses de tratamiento.

- Debe ser prescripto por un especialista en oncología en centros de referencia en la patología.

- Se debe garantizar una reducción del precio de VENTA AL PUBLICO de al menos 61,38% respecto al utilizado en este informe para no ser considerado de alto impacto presupuestario.

CONSULTA PUBLICA

Se recibieron aportes a través de los formularios web luego de la publicación del informe preliminar durante el periodo de consulta pública por parte de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME) y la compañía productora de la tecnología evaluada AstraZeneca Argentina S.A.

Los comentarios recibidos fueron en torno a la certeza de la evidencia clínica del análisis de subgrupos (con expresión de PD-L1), y a la metodología y asunciones realizadas en el impacto presupuestario. Los mismos fueron evaluados y considerados por el equipo técnico de la CONETEC. En base a lo anterior, fue estimado nuevamente el resultado del impacto presupuestario del escenario A.

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

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/CAAC.21660

2. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(8):1573-1588. doi:10.1093/ANNONC/MDV187

3. Ettinger DS, Wood DE, Chair V, et al. NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2021). Published online 2021.

4. Mcdonald F, Mornex F, Garassino MC, et al. 79MO PACIFIC-R: Real-world characteristics of unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. Published online 2021. doi:10.1016/S1556-0864(21)01921-3

5. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases and death in 2020, Argentina. Cancer Today (Globocan 2020). Accessed March 8, 2021. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1

6. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Disposición 9057-2020*. Accessed November 17, 2021. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2020/Dispo_9057-20.pdf

7. U.S. Food and Drug Administration. IMFINZI. (BLA: 761069). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. . Accessed August 17, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process

8. European Medicines Agency. Imfinzi | durvalumab. Accessed August 17, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi

9. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, et al. Development of the instrument to assess the credibility of effect modification analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ*. 2020;192(32):E901-E906. doi:10.1503/CMAJ.200077/-/DC1

10. Odetto D, Cortez J, Saadi J, et al. Tratamiento de tumores malignos epiteliales de ovario en estadios avanzados. Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires.

11. Kairos Web Argentina - Buscador de precios de Medicamentos y Drogas.

12. Grupo Alfa Beta. Precio de medicamentos.

13. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas. Informes de cadenas de valor. Salud, farmacia y equipamiento médico. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas, Secretaría de Política Económica y Planificación del Desarrollo; 2016.

14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMOA1709937/SUPPL_FILE/NEJMOA1709937_DISCLOSURES.PDF

15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350. doi:10.1056/NEJMOA1809697/SUPPL_FILE/NEJMOA1809697_DATA-SHARING.PDF

16. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):288-293. doi:10.1016/J.JTHO.2019.10.002/ATTACHMENT/DC936958-46A4-4357-B1B0-BFAB99D03BBA/MMC1.DOCX

17. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):860-867. doi:10.1016/J.JTHO.2020.12.015

18. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *https://doi.org/101200/JCO20213915_suppl8511*. 2021;39(15_suppl):8511-8511. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.8511

19. Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1670-1680. doi:10.1016/S1470-2045(19)30519-4

20. Garassino MC, Paz-Ares L, Hui R, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab by PD-L1 expression and prior chemoradiotherapy-related variables in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Futur Oncol*. 2021;17(10):1165-1184. doi:10.2217/FON-2020-1102/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE6.JPEG

21. Alfabeta SACIFyS. IMFINZI (durvalumab). Accessed November 17, 2021. https://www.alfabeta.net/precio/imfinzi.html

22. Mehra R, Yong C, Seal B, Keep M van, Raad A, Zhang Y. Cost-Effectiveness of Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III NSCLC: A US Healthcare Perspective. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(2):153-162. doi:10.6004/JNCCN.2020.7621

23. Criss SD, Mooradian MJ, Sheehan DF, et al. Cost-effectiveness and Budgetary Consequence Analysis of Durvalumab Consolidation Therapy vs No Consolidation Therapy After Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small Cell Lung Cancer in the Context of the US Health Care System. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):358. doi:10.1001/JAMAONCOL.2018.5449

24. P A, L B, G F, C J, F G, F C. Cost-effectiveness and Net Monetary Benefit of Durvalumab Consolidation Therapy Versus No Consolidation Therapy After Chemoradiotherapy in Stage III Non-small Cell Lung Cancer in the Italian National Health Service. *Clin Ther*. 2020;42(5):830-847. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2020.03.012

25. Panje CM, Lupatsch JE, Barbier M, et al. A cost-effectiveness analysis of consolidation

immunotherapy with durvalumab in stage III NSCLC responding to definitive radiochemotherapy in Switzerland. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(4):501-506. doi:10.1016/J.ANNONC.2020.01.007

26. Dunlop W, Marjolijn Van Keep ·, Elroy · Peter, et al. Cost Effectiveness of Durvalumab in Unresectable Stage III NSCLC: 4-Year Survival Update and Model Validation from a UK Healthcare Perspective. *PharmacoEconomics - Open*. Published online 123AD. doi:10.1007/s41669-021-00301-7

27. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Cost effectiveness of durvalumab (Imfinzi®) as monotherapy for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer in adults whose tumours express PD-L1 on ≥1% tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemo-radiation therapy. Accessed November 17, 2021. https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/04/NCPE-Durvalumab-technical-summary-07_05-2.pdf

28. National Institute for Health and Care Excellence. Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation. Technology appraisal guidance [TA578]. Accessed August 17, 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta578

29. pan-Canadian Oncology Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final Economic Guidance Report Durvalumab (Imfinzi) for Non-Small Cell Lung Cancer. Published online 2019. Accessed November 12, 2021. www.cadth.ca/pcodr

30. Grupo Alfa Beta. Precios de medicamentos. Accessed November 2, 2021. https://www.alfabeta.net/precio/

31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico . Accessed August 17, 2021. https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-durvalumab-imfinzi-en-el-tratamiento-del-cancer-de-pulmon-no-microcitico/

32. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS: DURVALUMAB.

33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Imfinzi for Non-Small Cell Lung Cancer. Accessed August 17, 2021. https://cadth.ca/imfinzi-non-small-cell-lung-cancer-details

34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines:Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7.2021). Accessed November 19, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

35. Pentheroudakis G, Guidelines Committee E. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Published online 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.05.023

36. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Accessed November 19, 2021. https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-

treatment-recommendations

37. European Society for Medical Oncology. DURVALUMAB: ESMO-MCBS Scorecards 170 1 . Accessed November 17, 2021. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-170-1

38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways: Non-small-cell lung cancer treatments with curative intent. Accessed November 19, 2021. https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/non-small-cell-lung-cancer-treatments-with-curative-intent.xml&content=view-node%3Anodes-durvalumab-after-platinum-based-chemoradiation

39. 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/j8asnlr2qd0dec25onhlh62oq8c3uamu/9po77bhsracjljq6rhbkgdejq608lhml/1624642800000/18109499594704262305/180133055531237404 49/1CiY1Ne27caNLda_i9vq84-EQQgfCcW0c?e=open&authuser=0&nonce=rmglqluluueaa&user=18013305553123740449&hash=f3jss7jldcsecdl2rrrb6i2h59nm8uj6

40. División de Prevención y Control de Enfermedades. Sub Secretaria de Salud Pública. Ministerio de Salud Chile. Problema de Salud AUGE N°81. Cáncer de pulmón en persona de 15 años y más. Accessed August 17, 2021. https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/recomendaciones/

41. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17. doi:10.1007/S12094-018-1978-1

42. Gemeinsame Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) - Gemeinsamer Bundesausschuss. Accessed January 25, 2022. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/

43. Department of Health. Australian Government. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). PBAC Meeting: Durvalumab (Imfinzi®). Accessed August 17, 2021. https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/durvalumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-120-mg

44. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Decisões sobre Incorporação. Accessed January 25, 2022. http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#D

45. Ministerio de Salud de Chile. Problema de Salud AUGE N°81 Cáncer de pulmón en persona de 15 años y más. Recomendación T5 – Juicio del Panel y Evidencia. Accessed November 26, 2021. https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/recomendaciones/recomendacion-t5-juicio-del-panel-y-evidencia/

46. Ministerio de salud de Chile. Ley Ricarte Soto - Listado de Problemas de salud cubiertos. Accessed January 25, 2022. https://leyricartesoto.minsal.cl/#/problemasdesalud

47. 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

48. Aetna. Durvalumab (Imfinzi) - Medical Clinical Policy Bulletin Number: 0917. Accessed November 12, 2021. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0917.html

49. U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services. Formulary Guidance. Accessed January 25, 2022. https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance

50. Haute Autorité de Santé (HAS). IMFINZI (durvalumab). Accessed August 17, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982846/fr/imfinzi-durvalumab

51. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Tratamientos con Medicamentos . Accessed January 25, 2022. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos