



CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Serie Evaluación Económica N° 03-SDETS/CETS-2025

Mayo 2025

Evaluación de Costo Efectividad de Ribociclib más Fulvestrant en mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Jumba Armas
Subdirector II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**PERÚ**Ministerio
de SaludInstituto Nacional
de SaludCentro de Evaluación
de Tecnologías en Salud*Investigar para proteger la salud*

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Danny Alexander Acosta Quispe. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Carlos Canelo Aybar. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

Dr. Raúl Timaná Ruiz. Director Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jorge Luis Huamanchumo Baca por su contribución en la revisión de los tratamientos considerados para la condición evaluada y la revisión de los tratamientos considerados para los eventos adversos.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Evaluación de Costo efectividad de Ribociclib más Fulvestrant en mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea**, Elaborado por Danny Alexander Acosta Quispe y Carlos Canelo Aybar. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, mayo de 2025. Serie Evaluación Económicas de Tecnología Sanitaria N° 03-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO	6
I. INTRODUCCIÓN	9
II. OBJETIVO	10
III. METODOLOGÍA	10
III.1. Definir el caso de Referencia:	11
A. Formulación de la pregunta PICO	11
B. Perspectiva	11
C. Horizonte temporal	11
III.2. Revisión Sistemática de estudios de costo efectividad	12
A. Criterios de elegibilidad	12
B. Estrategia de búsqueda	13
C. Selección de estudios y extracción de datos	13
III.3. Análisis de datos	14
III.4. Evaluación de la credibilidad y certeza de la evidencia	15
III.5. Transferibilidad	15
III.6. Desarrollo de un modelo de Costo-efectividad	15
IV. RESULTADOS	16
IV.1. Método de búsqueda	16
IV.2. Selección de estudios	16
IV.3. Extracción de datos	17
IV.4. Supuestos y parámetros aplicados en los análisis	20
IV.5. Estimaciones de los modelos (AVAC, RICE)	23
IV.6. Evaluación de la credibilidad (riesgo de sesgo)	25
IV.7. Transferibilidad	27
IV.8. Certeza de la evidencia	28
V. MODELO SIMPLIFICADO	29
V.1. Estructura del modelo	29
V.2. Parámetros y fuentes de datos	32
V.3. Caso base	34
V.4. Análisis de Sensibilidad	36
VI. EMISIÓN DE LA RECOMENDACIÓN:	38
VII. CONCLUSIONES	38
VIII. REFERENCIAS	40
IX. ANEXOS	44

RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de mama se origina por el crecimiento descontrolado de células en los lóbulos o conductos mamarios, siendo la mayoría de los casos clasificados como de tipo invasivo. En el Perú, en 2022 se registraron 7 797 nuevos casos y 1 951 muertes, con una carga de 39 139 años de vida saludable perdidos en 2019. A nivel mundial, hubo 2.3 millones de casos y 666 103 muertes en 2022. En Latinoamérica, la tasa de incidencia fue de 48.7 por cada 100 000 habitantes, y en Perú de 37.6. El subtipo más común es el Receptor Hormonal positivo (RH+) y Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), representando el 58.2% de los casos.

En este contexto, ribociclib ha sido considerado como una alternativa terapéutica dirigida que inhibe las cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6), las cuales se encuentran frecuentemente elevadas en tumores de mama con receptores hormonales positivos (RH+).

Este informe de evaluación económica se realiza como un análisis complementario tras la recomendación favorable de uso de Ribociclib emitida en la ETS-EMC N°06-2024, realizada por el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud CETS y publicada por RENETSA. (<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-publicaciones-renetsa>)

METODOLOGÍA

La metodología se basó en el Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias aprobado con RM 820-2024/MINSA

Definir caso de referencia

Se adoptó la pregunta clínica establecida en la ETS-EMC N°06-2024, considerando la perspectiva del financiador público peruano y un horizonte de tiempo de 15 años.

Revisión Sistemática de estudios de costo efectividad

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Embase.com), Cochrane Database of Systematic Reviews y LILACS (a través de la Biblioteca Virtual en Salud), desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 04 de marzo de 2025.

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y llevado a cabo en la plataforma electrónica Rayyan, siguiendo las recomendaciones del Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias.

Se elaboraron tablas de evidencia que incluyeron años de vida ajustados por calidad (AVAC) incrementales, años de vida ganados, costos y razones incrementales de costo-efectividad (RICE). Los costos reportados fueron ajustados por inflación y convertidos a soles.

Evaluación de la credibilidad (riesgo de sesgo) y certeza de la evidencia

Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la lista de verificación ISPOR. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE (acrónimo de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) adaptado para estudios de modelización.

Transferibilidad

Se evaluó la transferibilidad de los resultados mediante la herramienta de decisión propuesta por Welte y colaboradores.

Desarrollo de un modelo de Costo-efectividad

Se construyó un modelo de costo-efectividad basado en evidencia clínica y consultas a expertos, considerando tratamientos, eventos adversos y costos médicos directos desde la perspectiva del financiador público peruano. Se usaron AVAC como medida de resultado y se aplicó una tasa de descuento del 3%. Se evaluó la incertidumbre del modelo mediante análisis de sensibilidad.

RESULTADOS

Pregunta PICO: La pregunta PICO formulada fue la siguiente, P: Pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1; I: ribociclib más fulvestrant; C: fulvestrant; O: Razón incremental de coste efectividad

Evaluación de la certeza de la evidencia

Se incluyeron dos estudios que informaron resultados de costo-efectividad: los modelos desarrollados por Jiang y Berrios, ambos basados en datos del ensayo clínico MONALEESA-3. Aunque utilizaron metodologías aceptadas —como modelos de Markov y de supervivencia particionada con ajustes paramétricos—, presentaron limitaciones importantes. En ambos casos, no se realizó una validación externa con datos del mundo real, lo que introduce incertidumbre en las proyecciones a largo plazo. Además, la calibración del modelo dependió

de supuestos estructurales que podrían no reflejar con precisión la evolución clínica en distintos contextos. La falta de adaptación de costos y valores de utilidad al entorno local también afecta la transferibilidad de los resultados. Debido a estas limitaciones metodológicas y de aplicabilidad, se consideró necesario reducir la certeza de la evidencia en dos niveles, calificándola como baja.

Transferibilidad

A pesar de algunas limitaciones, se consideró que los estudios incluidos son transferibles al contexto peruano.

Desarrollo de un modelo de Costo-efectividad

El análisis se realizó con un horizonte temporal de 15 años, ciclos de 28 días y una tasa de descuento anual del 3% para costos y resultados en salud. Se realizó un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva del financiador público peruano. La evaluación mostró que ribociclib más fulvestrant brinda un incremento en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados respecto a fulvestrant, pero con un costo sustancialmente mayor por paciente.

En el caso base del modelo, ribociclib más fulvestrant generó un costo incremental de ~S/. 588 959.33 por paciente frente a fulvestrant, obteniendo un beneficio incremental de ~0.62 AVAC. Esto se traduce en una razón incremental de costo-efectividad (RICE) aproximada de S/. 953 136.17 por AVAC ganado.

RECOMENDACIÓN

La incorporación de ribociclib más fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), en segunda línea de tratamiento, **no es costo-efectiva**, ya que los valores reportados superan ampliamente el umbral de costo-efectividad establecido en Perú (S/ 20 526 por año de vida ganado y S/ 25 007 por AVAC, según el umbral peruano para el año 2025).

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se origina cuando las células en cualquier parte de la mama, aunque generalmente en los lóbulos, comienzan a crecer de manera desregulada (1). La mayoría de los casos son de tipo invasivo, lo que significa que pueden extenderse a los tejidos cercanos y a los ganglios linfáticos. En Perú, en 2022, se registraron 7 797 nuevos casos y 1 951 muertes a causa de esta enfermedad (2). En 2019, la carga de enfermedad por cáncer de mama en el país se tradujo en la pérdida de 39 139 años de vida saludable por cada 1 000 habitantes, incluyendo 9 049 años vividos con discapacidad y 30 091 años perdidos por muerte prematura (2). A nivel global, en 2022 se reportaron 2.3 millones de nuevos casos y 666 103 muertes (3). En Latinoamérica, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la tasa de incidencia estandarizada alcanzó los 48.7 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que, en Perú, la tasa estandarizada de incidencia de fue de 37.6 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en 2022 (4). Además, el subtipo molecular más frecuente es Receptor Hormonal positivo (RH+) y Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), el cual representa el 58.2% de los casos.

En este contexto, el ribociclib, conocido comercialmente como Kisqali®, es un fármaco que inhibe las cinasas dependientes de ciclina 4 (CDK4) y 6 (CDK6), lo que ayuda a promover la progresión del ciclo celular desde la fase G1 hasta la fase S, donde se produce la duplicación del ADN. En el cáncer de mama Receptor Hormonal positivo (RH+), las células tumorales a menudo presentan una sobreexpresión o activación anormal de las CDK4/6, lo que conduce a una proliferación celular descontrolada. Al inhibir las CDK4/6, el ribociclib interrumpe la progresión del ciclo celular en la fase G1, lo que resulta en una detención del crecimiento celular y, en última instancia, en la apoptosis o muerte celular programada de las células cancerosas (8).

Su eficacia y seguridad fueron evaluadas en el ensayo clínico MONALEESA-3, un estudio fase III, aleatorizado y multicéntrico, en el cual se comparó ribociclib en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), con recurrencia dentro de los 12 meses tras terapia endocrina adyuvante/neoadyuvante o progresión a primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica.

A los 56 meses de seguimiento del ensayo MONALEESA-3, la sobrevida global fue de 53.7% (IC 95%: 48.7 a 58.3) en el grupo ribociclib más fulvestrant y 44.6% (IC 95%: 37.2 a 51.7) en

el grupo fulvestrant, con una reducción absoluta del riesgo de muerte de 9% (IC 95%: 19% menos a 1% más), aunque con certeza baja de la evidencia. La diferencia en calidad de vida a los 15 ciclos fue mínima (diferencia de diferencias: +0.04 puntos, certeza moderada). Los eventos adversos serios ocurrieron en 23% del grupo ribociclib más fulvestrant, frente a 11% en el grupo fulvestrant, lo que representa 12 eventos más por cada 100 pacientes tratados (IC 95%: 4 a 22, certeza baja). No se reportaron diferencias relevantes en eventos adversos grado 3 ni se identificó evidencia directa en varones.

Desde una perspectiva económica, el uso de ribociclib más fulvestrant representaría una carga considerable para el sistema de salud peruano. Según lo reportado en la Evaluación de Tecnología Sanitaria ETS-EMC 06-2024, el costo anual de tratamiento de ribociclib más fulvestrant fue estimado en S/. 273 806.18, en contraste con los S/. 20 707.20 asociados a fulvestrant como monoterapia. A la fecha de la evaluación, no se identificaron estudios de costo-efectividad disponibles para esta combinación terapéutica, ni en Perú ni en otros países de América Latina.

Dada la limitada disponibilidad de recursos en el sistema de salud peruano, resulta fundamental evaluar si los beneficios clínicos adicionales de ribociclib justifican su costo más elevado en comparación con fulvestrant en monoterapia.

En este contexto, se desarrolló la presente evaluación económica desde la perspectiva del financiador público peruano, con el fin de determinar si la introducción de ribociclib más fulvestrant representa una alternativa costo-efectiva frente al uso de fulvestrant en monoterapia.

II. OBJETIVO

La presente evaluación tiene como objetivo determinar la coste-efectividad de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant para el tratamiento de Cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), en contexto de segunda línea.

III. METODOLOGÍA

La metodología se basó en el Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias aprobado con RM 820-2024/MINSA

III.1. Definir el caso de Referencia:

A. Formulación de la pregunta PICO

Se adoptó la pregunta clínica establecida en la ETS-EMC N°06-2024, considerando la población y la intervención de interés. La pregunta formulada fue:

¿Es costo-efectivo la incorporación de Ribociclib en mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), en contexto de segunda línea en el sistema de salud peruano?

Tabla 1. Pregunta PICO para la ETS-EMC

Población	Pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.
Intervención	Ribociclib + Fulvestrant
Comparación	Fulvestrant
Desenlaces	Razón incremental de coste efectividad: Años de vida ganados Años de vida ganados ajustados por calidad

B. Perspectiva

El presente análisis económico se realizó desde la perspectiva del financiador público peruano, considerando exclusivamente los costos directos médicos asociados al tratamiento del cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), en contexto de segunda línea.

C. Horizonte temporal

El horizonte temporal seleccionado para esta evaluación económica fue de 15 años. Este período fue definido con base en las curvas de supervivencia global extrapoladas, las cuales muestran que menos del 5 % de la cohorte simulada permanece con vida al finalizar dicho

intervalo. Esta duración permite captar de manera integral los costos y beneficios a lo largo de la trayectoria clínica de los pacientes y es coherente con estudios previos en cáncer de mama metastásico que utilizan horizontes amplios para reflejar los efectos diferidos del tratamiento.

Esta elección se sustenta además en la naturaleza crónica y progresiva de la enfermedad, así como en la opinión del experto clínico, quien señaló que dicho periodo refleja de manera representativa la esperanza de vida estimada en pacientes diagnosticados con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo (RH+) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), en quienes los beneficios del tratamiento pueden extenderse durante varios años.

III.2. Revisión Sistemática de estudios de costo efectividad

Se llevó a cabo una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas en salud, siguiendo las recomendaciones del Documento Técnico para la Evaluación de Costo-Efectividad de Tecnologías Sanitarias, que establece el uso de los lineamientos del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) (9). Además, se tomaron en cuenta las directrices del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (10) para la integración de evaluaciones económicas en guías de práctica clínica (GPC) y las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas de ISPOR sobre la evaluación crítica de revisiones sistemáticas con resultados de costos y costo-efectividad (11). Finalmente, el informe de la revisión se elaboró conforme a los criterios de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (12).

A. Criterios de elegibilidad

Como primer paso, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) previas que respondieran a la pregunta clínica priorizada y cumplieran con altos estándares metodológicos, de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2 (13). Para su selección, se verificó que las revisiones incluyeran búsquedas en al menos dos bases de datos biomédicas, reportaran de manera detallada los resultados de cada estudio individual y presentaran una evaluación estructurada del riesgo de sesgo.

En caso se identificaba una revisión sistemática (RS) de alta calidad, se actualizarían sus hallazgos incorporando la evidencia más reciente desde la última fecha de búsqueda registrada en la revisión original, manteniendo la coherencia metodológica con el protocolo

de esta evaluación. No obstante, al no encontrarse una RS que cumpliera con estos criterios, se decidió llevar a cabo una nueva revisión sistemática de novo.

Se incluyeron estudios individuales que reportaran evaluaciones económicas completas, específicamente análisis de costo-efectividad o costo-utilidad, que estimaran las implicancias económicas de la incorporación de ribociclib en el tratamiento de pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Solo se consideraron estudios que calcularan los costos desde la perspectiva del financiador público peruano, asegurando la comparabilidad con el enfoque de esta evaluación.

En términos de efectividad clínica, los estudios elegibles debían reportar resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ganados (AVG). Se excluyeron aquellos estudios basados en análisis de costo-beneficio, donde los efectos en salud son valorados en términos monetarios, así como resúmenes no publicados en artículos de texto completo en revistas revisadas por pares.

B. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud) usando algoritmos predefinidos que fueron adaptados al lenguaje de cada base de datos en particular (Anexo 1).

Las búsquedas incluyeron términos relacionados con tres categorías: cáncer de mama, ribociclib y fulvestrant y modelos de coste-efectividad. Además, se revisaron las referencias de RS anteriores, se incluyeron estudios y se consultó a expertos en el tema para cualquier estudio faltante y potencialmente inclusivo.

Todas las citas recuperadas se importaron a un software de gestión de bibliográfica (Rayyan) para gestionar los resultados de búsqueda y descartar duplicados.

C. Selección de estudios y extracción de datos

Para garantizar la reproducibilidad y consistencia en la selección de estudios, se llevó a cabo una estandarización de los criterios de selección, utilizando aproximadamente el 32% de las

citas recuperadas. Posteriormente, se evaluó una fracción de las citas restantes, identificando posibles publicaciones elegibles a partir del título y el resumen.

En una segunda etapa, se llevó a cabo una evaluación independiente del texto completo de cada publicación preseleccionada con el objetivo de confirmar su elegibilidad. Posteriormente, un segundo revisor verificó dichas evaluaciones para garantizar la rigurosidad del proceso. En caso de discrepancias en cualquier etapa, se resolvieron mediante discusión hasta alcanzar un consenso. El proceso de selección fue documentado y presentado en un diagrama de flujo PRISMA. Para la gestión de referencias y la calibración entre revisores, se empleó la plataforma Rayyan (www.rayyan.ai/).

Se empleó un formulario de extracción de datos para recopilar información de cada estudio, incluyendo el tipo de modelo utilizado, las características del análisis (como el entorno, la población, el horizonte temporal, la perspectiva, los resultados y la tasa de descuento), las fuentes de costos desde la perspectiva del financiador público peruano, el resultado principal en términos de costo-efectividad, los procedimientos de validación (por ejemplo, la comparación de estimaciones con observaciones en una fuente de datos independiente) y los hallazgos clave del análisis de sensibilidad.

III.3. Análisis de datos

Los principales resultados, incluyendo los AVAC incrementales, años de vida ganados, costes y razones incrementales de coste-efectividad (RICE) se resumen en tablas de evidencia. También se informa del grado de incertidumbre determinista o probabilístico según lo informado por los autores de los estudios incluidos.

Para la comparación de costos entre estudios, se realizó un ajuste por inflación y una conversión a moneda local en dos pasos. Primero, se actualizaron los costos reportados a valores de 2023 utilizando el Índice de Precios al Consumidor (IPC) de cada país, con base en la información del Banco Mundial. Posteriormente, se convirtieron a soles peruanos mediante un ajuste por Paridad del Poder Adquisitivo (PPA), a fin de reflejar las diferencias en el poder de compra entre países. Los resultados se presentan tanto en soles ajustados por PPA como en soles convertidos únicamente por tipo de cambio nominal de 2023, para facilitar la interpretación (14).

III.4. Evaluación de la credibilidad y certeza de la evidencia

Se evaluaron las limitaciones metodológicas de las evaluaciones económicas, según el tipo de diseño del estudio. Para evaluaciones basadas en ensayos, se empleó la lista de verificación de criterios de consenso sobre economía de la salud (Consensus on Health Economic Criteria, CHEC) que incluye 20 ítems (Evers et al., 2005) (15). Para evaluaciones basadas en modelos, se usó la lista de verificación ISPOR que incluye dominios separados para la relevancia y credibilidad del modelo (16).

La certeza de la evidencia para cada resultado se calificó mediante el enfoque GRADE para los estudios de modelización (17). Este enfoque considera que el riesgo de sesgo de los resultados de coste efectividad de modelos económicos se determina evaluando la credibilidad del modelo combinado con la certeza de la evidencia de cada dato primario que informe la modelización. Los dominios restantes (evidencia directa, inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación) se evalúan de manera similar al enfoque estándar GRADE.

Para fundamentar los juicios sobre el riesgo de sesgo, se utilizaron los criterios de credibilidad (validación, diseño y análisis) de la herramienta ISPOR (16).

III.5. Transferibilidad

La transferibilidad de los resultados fue evaluada mediante la herramienta de decisión de Welte y col. (18), para analizar y optimizar la transferibilidad de los resultados de la evaluación económica entre distintos países, evaluando en qué grado la evidencia económica responde de manera directa a la pregunta PICO de interés. A través de esta herramienta, se analizaron aspectos clave relacionados con las características del sistema de salud, la práctica clínica y la disponibilidad de tecnologías, con el fin de valorar la aplicabilidad de los resultados en el contexto nacional y orientar los posibles ajustes necesarios para su adaptación.

III.6. Desarrollo de un modelo de Costo-efectividad

Se elaboró un modelo de costo-efectividad con el propósito de responder a la pregunta de decisión planteada. En la etapa de diseño conceptual, se consultó a expertos clínicos para garantizar que el modelo representara adecuadamente tanto el proceso patológico como el contexto decisional. Los objetivos y el alcance del análisis se definieron en función del caso de referencia seleccionado.

El protocolo terapéutico se describió detalladamente, considerando los tratamientos incluidos en la intervención y el comparador, así como la gestión de eventos adversos clínicamente relevantes.

La medición y valoración de los resultados en salud se utilizó la medida de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

La estimación de los recursos utilizados y de los costos se efectuó desde la perspectiva del financiador público peruano, considerando únicamente los costos médicos directos. Las fuentes de información y el método de valoración fueron claramente especificados, recurriendo a tarifarios oficiales y otras fuentes reconocidas.

Tanto los costos como los resultados en salud se descontaron a una tasa anual del 3%, con el fin de calcular su valor presente. El modelo fue documentado de manera transparente, justificando las elecciones metodológicas y estructurales. La incertidumbre se analizó a través de análisis de sensibilidad determinista, probabilístico y escenarios alternativos que permitieron explorar distintos supuestos.

IV. RESULTADOS

IV.1. Método de búsqueda

Para la identificación de evidencia económica sobre el esquema de ribociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (embase.com), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud). La fecha de búsqueda de estudios fue el 04 de marzo de 2025. Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1**.

IV.2. Selección de estudios

La búsqueda generó un total de 43 citas únicas. Tras la eliminación de duplicados y la aplicación de criterios de selección, se procedió a la revisión de texto completo de ocho estudios. De estos, se excluyeron seis estudios porque incluían otra característica de la población, eran resúmenes de congreso y uno no incluía análisis de costo-efectividad. Por último, se seleccionó dos estudios de costo efectividad realizado por Jiang et al y Berrios et al. La selección de estudios se detalla en el **Anexo 2**.

IV.3. Extracción de datos

Se identificaron dos estudios que evaluaron la introducción de ribociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea.

El primer estudio, realizado por Jiang et al. (2021), llevó a cabo una evaluación económica de la adición de Ribociclib a un régimen de Fulvestrant en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) (19). Para ello, se utilizó un modelo de decisión de Markov que estimó los costos y la efectividad a largo plazo desde la perspectiva del financiador en Estados Unidos, incorporando datos del ensayo clínico MONALEESA-3. El análisis se realizó con un horizonte temporal de 10 años, una duración del ciclo de 28 días y una tasa de descuento anual del 3% tanto para los costos como para los resultados en AVAC. Las utilidades para los estados de salud se obtuvieron del estudio de Zhang y Long (2019), asignando un valor de 0.85 para la supervivencia libre de progresión y 0.52 para la enfermedad progresada. También se incluyeron disutilidades asociadas a eventos adversos relevantes. Los costos fueron obtenidos de Micromedex RED BOOK Online de IBM y de la literatura especializada. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico unidireccional, utilizando rangos de parámetros extraídos de la literatura o variaciones del $\pm 20\%$ sobre los valores base. Asimismo, se realizaron análisis probabilísticos mediante 1 000 simulaciones de Monte Carlo para evaluar la robustez del modelo, incluyendo variaciones en el precio de ribociclib y análisis de subgrupos (19).

El segundo estudio, realizado por Berrios et al. (2022), evaluó la adición de Ribociclib a Fulvestrant en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) (20), utilizando un modelo de análisis de supervivencia particionada (MSP) con tres estados de salud: libre de progresión, enfermedad progresada y muerte. Desde la perspectiva del financiador en EE. UU., el análisis empleó datos del ensayo MONALEESA-3, un horizonte temporal de 20 años y una tasa de descuento del 3% anual para costos y resultados en salud. Las utilidades aplicadas al modelo fueron extraídas del estudio Lloyd et al. (2006), asignándose un valor de 0.715 para el estado de progresión libre de enfermedad y 0.443 para enfermedad progresada; a la muerte se asignó una utilidad de 0. Además, se consideraron disutilidades asociadas a eventos adversos grado 3/4. Los costos se obtuvieron de fuentes como Micromedex RED BOOK Online de IBM, Medicare Clinical Laboratory Fee Schedule y literatura especializada. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico unidireccional variando los parámetros en un rango del $\pm 25\%$ para utilidades y probabilidades, y de -50% a

+200% para costos. A través de este análisis, se identificaron el precio de Ribociclib, la utilidad en progresión libre de enfermedad y la utilidad en enfermedad progresada como los principales factores que impactaron en el modelo. Además, se efectuó un análisis probabilístico con 10 000 simulaciones de Monte Carlo, con el fin de evaluar la robustez del modelo y la incertidumbre en los resultados, lo que permitió asegurar la validez de las conclusiones en distintos escenarios (20).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Población	Intervención	Comparador	Modelo	Horizonte temporal	Perspectiva	Moneda	Análisis de sensibilidad	Conflicto de interés
Jiang 2021	US	Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos/receptor 2 de EGF humano negativo	Ribociclib (600 mg/día durante 3 semanas, seguido de 7 días de descanso) más Fulvestrant (500 mg/28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)	Fulvestrant (500 mg/28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)	Mákov	10 años	Financiador público, costos médicos directos	USD 2020	Determinístico unidireccional o $\pm 20\%$ de los parámetros en el RICE del caso base (costos y utilidad). Análisis probabilístico a través de 1000 simulaciones de Monte Carlo	No se reporta
Berrios 2022	US	Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos/receptor 2 de EGF humano negativo	Ribociclib (600 mg/día durante 3 semanas, seguido de 7 días de descanso) más Fulvestrant (500 mg/28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)	Fulvestrant (500 mg/28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)	MSP	20 años	Financiador público, costos médicos directos	USD 2020	Determinístico unidireccional variando los parámetros en un rango del $\pm 25\%$ para utilidades y probabilidades, y de -50% a $+200\%$ para costos. Análisis probabilístico a través de 10000 simulaciones de Monte Carlo	No se reporta

*MSP: modelo de sobrevivencia particionado

IV.4. Supuestos y parámetros aplicados en los análisis

El estudio publicado por Jiang et al. (2021), se basó en un modelo de Markov con tres estados de salud: supervivencia libre de progresión, enfermedad progresada y muerte. Se consideró la posibilidad de interrupción del tratamiento debido a progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, permitiendo además la administración de terapias posteriores tras la progresión (19).

La duración del ciclo del modelo se estableció en 28 días, en concordancia con la programación del tratamiento en el ensayo clínico MONALEESA-3. Los datos de eficacia fueron obtenidos del ensayo MONALEESA-3, mientras que los costos médicos directos, incluyendo costos de administración, medicamentos y manejo de eventos adversos, fueron extraídos de Micromedex RED BOOK Online de IBM y de fuentes previamente publicadas. Para la estimación de las probabilidades de transición entre estados de salud, se utilizaron datos de curvas de Kaplan-Meier extraídas del ensayo clínico y ajustadas mediante la distribución de Weibull, seleccionada por su buen ajuste según el criterio de información de Akaike (19).

Asimismo, la evaluación económica utilizó como fuente principal de datos clínicos el ensayo MONALEESA-3, el cual proporcionó evidencia sobre la eficacia de ribociclib más fulvestrant en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con fulvestrant en monoterapia. Las utilidades de los estados de salud fueron obtenidas de estudios previos seleccionados por su similitud con el presente análisis, debido a la falta de datos específicos en el contexto evaluado. En cuanto a la valoración económica, se aplicó una tasa de descuento anual del 3% tanto para los costos como para los resultados en salud (19).

Por otro lado, la evaluación económica desarrollada por Berrios et al. (2022), se basó en un modelo de análisis de supervivencia particionada (MSP) con tres estados de salud: libre de progresión, enfermedad progresada y muerte. No se consideró explícitamente la interrupción del tratamiento por toxicidad, pero los pacientes discontinuaban la terapia tras la progresión de la enfermedad, permitiendo la administración de terapias posteriores (20).

La duración del ciclo del modelo no se especificó directamente, pero el tratamiento de ribociclib se administró en ciclos de 28 días, en concordancia con el esquema del ensayo clínico MONALEESA-3. Los datos de eficacia fueron obtenidos de dicho ensayo, mientras que

los costos médicos directos, incluyendo administración, medicamentos y manejo de eventos adversos, fueron extraídos de Micromedex RED BOOK Online de IBM, Medicare Clinical Laboratory Fee Schedule y literatura especializada. Para la estimación de la proporción de pacientes en cada estado de salud, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier extraídas del MONALEESA-3 y ajustadas mediante la distribución de Weibull, seleccionada por su buen ajuste según el criterio de información de Akaike y Bayesiano (20).

Asimismo, la evaluación económica utilizó como fuente principal de datos clínicos el ensayo MONALEESA-3, que proporcionó evidencia sobre la eficacia de ribociclib más fulvestrant en la mejora de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con fulvestrant en monoterapia. Las utilidades de los estados de salud fueron obtenidas de estudios previos, debido a la falta de datos específicos en la población evaluada. En cuanto a la valoración económica, se aplicó una tasa de descuento anual del 3% tanto para los costos como para los resultados en salud (20).

Tabla 3. Datos de eficacia, utilidad y costos que informaron el desarrollo del modelo.

Autor	Eficacia			Utilidades		Costos				
	Sobrevida libre de progresión, meses	Sobrevida global, Hazard ratio	SLP, Hazard ratio	Libre de progresión	Progresión de enfermedad	Ribociclib	Fulvestrant	Tratamiento subsiguiente	Mejor atención de apoyo	Eventos adversos
Jiang, 2021	No reportado	No reportado	No reportado	0.85 (0.68 a 1)	0.52 (0.416 a 0.624)	1.26 (1.01 a 1.51) USD/mg	4.65 (3.72 a 5.58) USD/mg	USD 7 131.38 (5 705.10 a 8 557.66)	USD 3 121.35 (2 497.08 a 3 745.62)	USD 44 035.87(35 228.70 a 52 843.05)
Berrios 2022	Curvas de sobrevida de estudio MONALEESA-3	No reportado	Razón entre curvas de sobrevida de estudio MONALEESA-3	0.83	0.44	1.05 USD/mg	0.70 USD/mg	USD 9 554 a 9 889	USD 18 412 a 19 077	USD 17 899 a 853

IV.5. Estimaciones de los modelos (AVAC, RICE)

Para la evaluación económica presentada por Jiang et al. (2021), el análisis de caso base mostró que la adición de Ribociclib y Fulvestrant generó un incremento de 0.42 años de vida ajustados por calidad (AVAC), con un costo incremental de 842 353 USD (S/. 1 725 579.91) por AVAC ganado (19). Los análisis de sensibilidad univariados indicaron que la utilidad en el estado de libre de progresión y el costo de ribociclib fueron los parámetros con mayor impacto en la razón de costo-efectividad incremental (RICE).

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que la probabilidad de que la combinación de ribociclib más fulvestrant fuera costo-efectiva era del 0% en un umbral de disposición a pagar (DAP) de 150 000 USD (S/. 261 000.00) por AVAC. Se determinó que la combinación podría ser costo-efectiva si el precio de ribociclib se redujera en un 90%, alcanzando un RICE de 105 793 USD (S/. 216 719.45) por AVAC, o en un 70%, con un RICE de 320 845 USD (S/. 657 258.52) por AVAC (19).

Por otro lado, en la evaluación económica presentada por Berrios et al. (2020), el análisis de caso base mostró que la adición de Ribociclib y Fulvestrant generó un incremento de 1.11 años de vida ajustados por calidad (AVAC), con un costo incremental de 472 449 USD (S/. 967 822.88) resultando en una razón de costo-efectividad incremental (RICE) de 538 979 USD (S/. 1 104 111.14) por AVAC ganado para la terapia en segunda línea (20). Los análisis de sensibilidad univariados indicaron que la utilidad en el estado libre de progresión, la utilidad en enfermedad progresada y el costo de ribociclib fueron los parámetros con mayor impacto en la RICE. A pesar de la variación en los parámetros evaluados, el RICE de ribociclib más fulvestrant frente a fulvestrant se mantuvo por encima de los 400 000 USD (S/. 819 409.40) por AVAC en todos los escenarios analizados (20).

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que la probabilidad de que la combinación de ribociclib más fulvestrant fuera costo-efectiva era inferior al 0.7% en un umbral de disposición a pagar (DAP) de 150 000 USD (S/. 261 000.00) por AVAC. Se determinó que la combinación podría ser costo-efectiva solo si el umbral de DAP superara los 405 600 USD (S/. 705 744.00) por AVAC, muy por encima del estándar de 150 000 USD (S/. 261 000.00) generalmente utilizado en EE. UU (20).

Tabla 4. Análisis de Costos y Razón Incremental de Costo-Efectividad (RICE) Ajustado

Autor, Año	Efectividad		Costos			RICE por AVAC		
	Años de vida	AVAC	Moneda del país de origen	Dólares americanos 2023	Soles (2023) PPA/TC	Moneda del país de origen	Dólares americanos 2023	Soles (2023) PPA/TC
Jiang et al. (2021)	No reporta	Fulves: 1.94 Ribo + Fulves: 2.36	Fulves: 206 651.00 (USD) Ribo + Fulves: 561 761.00 (USD)	Fulves: 243 292.77 Ribo + Fulves: 661 368.16	Fulves: 423 329.43 / 910 845.87 Ribo + Fulves: 1 150 780.61 / 2 476 047.47	842 353.00 (USD)	991 712.59	1 725 579.91 / 3 712 799.59
Berrios et al. (2020)	No reporta	Fulves: 2.14 Ribo + Fulves: 3.25	No reporta	No reporta	No reporta	538 979.00 (USD)	634 546.63	1 104 111.14 / 2 375 632.32

RICE: razón incremental de costo efectividad; **AVAC:** años de vida ajustados por calidad

IV.6. Evaluación de la credibilidad (riesgo de sesgo)

La credibilidad de los modelos empleados en los estudios fue evaluada mediante la herramienta ISPOR, utilizada para identificar posibles riesgos de sesgo en el modelamiento económico. Este proceso incluyó el análisis de aspectos clave como la validación, el diseño, el análisis, la calidad del informe y los conflictos de interés, proporcionando una evaluación integral de la calidad metodológica y la aplicabilidad de la evidencia obtenida.

El estudio de Jiang et al. utilizó un modelo de decisión de Markov con tres estados de salud (progresión libre de enfermedad, progresión y muerte), estructurado a partir de los datos del ensayo clínico MONALEESA-3. El modelo utilizó ciclos de 28 días, en concordancia con el esquema de tratamiento del ensayo clínico, lo cual asegura coherencia metodológica con los datos clínicos utilizados.

Los datos de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) se estimaron mediante la reconstrucción de datos individuales de pacientes a partir de curvas de Kaplan-Meier, utilizando el método desarrollado por Hoyle y Henley. Aunque esta técnica está validada y es ampliamente utilizada, su precisión depende en gran medida de la calidad de las curvas originales y puede introducir incertidumbre en la extrapolación a largo plazo, especialmente cuando se utilizan distribuciones paramétricas como la Weibull.

La validación del modelo se realizó mediante la comparación de las curvas simuladas con los datos observados en el ensayo MONALEESA-3, demostrando una adecuada concordancia. Sin embargo, la dependencia exclusiva de un único ensayo clínico podría introducir sesgos si existieran limitaciones metodológicas no detectadas en dicho estudio. Además, la falta de acceso a datos individuales reales limita la capacidad del modelo para capturar variaciones específicas entre pacientes.

Los costos y utilidades fueron tomados de estudios previamente publicados, lo que podría afectar la validez externa del modelo. Asimismo, se asumió una adherencia del 100% al tratamiento antes de la progresión, lo que puede sobreestimar los beneficios en contextos del mundo real.

El estudio incluyó análisis de sensibilidad determinístico univariado y análisis de sensibilidad probabilístico, con el objetivo de explorar la robustez de los resultados frente a la incertidumbre de los parámetros del modelo. Ambos enfoques permitieron identificar a la utilidad asociada al estado de sobrevida libre de progresión y al costo de ribociclib como los

principales determinantes del resultado incremental. Estas evaluaciones permiten valorar adecuadamente la incertidumbre inherente al modelo. Los autores declararon no tener conflictos de interés.

Por otro lado, la evaluación económica realizada por Berrios et al., se basó en un modelo de sobrevida particionado, estructurado en tres estados de salud: libre de progresión, enfermedad progresada y muerte. El modelo dependió de curvas de sobrevida extraídas del ensayo clínico MONALEESA-3, mediante herramientas digitales como WebPlotDigitizer. Posteriormente, dichas curvas fueron ajustadas con distribuciones paramétricas Weibull, seleccionadas por criterios estadísticos (AIC/BIC) y factibilidad clínica. Sin embargo, al tratarse de una extrapolación de datos más allá de los 3.8 años de seguimiento disponibles en el ensayo, existe incertidumbre inherente en las predicciones a largo plazo (el horizonte temporal del modelo fue de 20 años).

Las utilidades para cada estado de salud se obtuvieron de literatura secundaria, no específica de la población del estudio ni del contexto estadounidense, lo cual introduce un posible sesgo por falta de datos directos en la población objetivo. Se asumió una utilidad constante por estado de salud y se incorporaron disutilidades asociadas a eventos adversos grado 3 y 4, también tomadas de literatura.

El modelo utilizado en el estudio no reporta evidencia de validación externa ni procesos formales de calibración, más allá del ajuste visual de las curvas de supervivencia y la selección justificada de distribuciones paramétricas. En cuanto al manejo de la incertidumbre, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad determinístico (análisis tipo tornado) y análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo con 10 000 iteraciones. Además, se exploraron escenarios alternativos, incluyendo variaciones en el horizonte temporal, tasas de descuento y líneas de tratamiento. Estos enfoques contribuyen a fortalecer la evaluación de la incertidumbre asociada a los resultados del modelo.

No se identificaron ni se declararon conflictos de interés, y el financiamiento del estudio no se especifica en el artículo. Tampoco se describe revisión por pares externos del modelo o involucramiento de decisores sanitarios en el diseño de este.

En general, la evaluación de credibilidad sugiere que ambos estudios presentan un menor riesgo de sesgo. No obstante, los estudios tienen limitaciones que deben considerarse al interpretar sus resultados. La evaluación de la credibilidad se detalla en el **Anexo 4**.

IV.7. Transferibilidad

Para evaluar la aplicabilidad del estudio al contexto peruano, se empleó la lista de Transferibilidad de Welte, la cual analiza aspectos metodológicos, del sistema de salud y de la población.

En términos metodológicos, ambos estudios adoptan una perspectiva analítica y una tasa de descuento similar a las utilizadas en evaluaciones económicas en Perú, el estudio fue realizado desde la perspectiva del financiador público y utilizó datos de costos del Micromedex RED BOOK Online de IBM, expresados en dólares estadounidenses a valores de 2020. Como resultado, es probable que los hallazgos no sean directamente transferibles a entornos con estructuras de costos distintas, dado que la variación en los precios de los medicamentos, los costos de los servicios de salud y los protocolos de tratamiento entre países o regiones pueden influir en la razón de costo-efectividad incremental (RICE), afectando así las conclusiones sobre la costo-efectividad de la terapia evaluada.

Además, el umbral de disposición a pagar considerado en los estudios fue de 150 000 USD (S/. 261 000.00) por año de vida ajustado por calidad es significativamente superior a los valores comúnmente utilizados en análisis de costo-efectividad en países de ingresos medios como Perú, lo que refuerza la necesidad de contextualizar sus hallazgos. La evaluación de transferibilidad se detalla en el **Anexo 5**.

Se comparó el costo de adquisición de ribociclib entre los estudios incluidos y los precios reportados por el Ministerio de Salud del Perú. Se observó que el precio por miligramo de ribociclib en Perú (S/. 1.15) es inferior al reportado en el estudio de Jiang. (S/. 5.56) así como en el estudio de Berrios (S/. 4.63). En el caso de fulvestrant, el costo en Perú (S/. 1.35 por mg) es considerablemente menor que el reportado en el estudio de Jiang. (S/. 20.51 por mg), así como en el estudio de Berrios (S/. 3.09).

Tabla 4. Costos unitarios por miligramo

Fuente	País	Ribociclib	Fulvestrant
CETS	Perú	S/. 1.15	S/. 1.35
Jiang 2021	US	S/. 5.56	S/. 20.51
Berrios 2022	US	S/. 4.63	S/. 3.09

Teniendo en cuenta las restricciones en la evaluación de la transferibilidad, junto con el costo de adquisición de ribociclib, es probable que esta diferencia influya en la interpretación de los

resultados. Dado que un menor costo tiende a reducir el RICE, se hace necesario analizar los resultados del RICE dentro del contexto peruano.

IV.8. Certeza de la evidencia

Los estudios evaluados presentan limitaciones, particularmente en lo que respecta a la validación y calibración del modelo, así como en la transferibilidad de los resultados a otros sistemas de salud con diferentes costos.

El modelo de Markov utilizado por Jiang et al. (2021), se construyó con transiciones basadas en curvas de Kaplan-Meier del ensayo MONALEESA-3, y fue validado mediante verificación interna y comparación con los resultados del ensayo clínico. Sin embargo, no se reportó una validación externa en la que se contrastaran las predicciones del modelo con datos del mundo real o registros clínicos. La ausencia de este tipo de validación introduce incertidumbre sobre la precisión de las proyecciones a largo plazo (19).

En cuanto a la calibración, el modelo ajustó distribuciones paramétricas a los datos del ensayo MONALEESA-3, un enfoque estándar en modelos económicos (6). No obstante, la exactitud del modelo depende de suposiciones estructurales que pueden no reflejar completamente la evolución de la enfermedad en distintos contextos. Además, la extrapolación de la supervivencia global (SG) se basa en modelos matemáticos, lo que introduce incertidumbre en la proyección de los desenlaces clínicos a largo plazo.

Por su parte, El modelo de análisis de supervivencia particionada utilizado por Berrios et al. (2022) se basó en datos del ensayo MONALEESA-3 (6), con ajustes paramétricos mediante la distribución de Weibull para extrapolar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Aunque este enfoque permitió modelar la progresión de la enfermedad, la extrapolación más allá del período del ensayo introdujo incertidumbre en las proyecciones a largo plazo.

El modelo no fue validado externamente con otros estudios de costo-efectividad, y las utilidades de los estados de salud se obtuvieron de la literatura, lo que podría afectar la precisión de los resultados si no reflejan fielmente la experiencia de los pacientes con hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) cáncer de mama avanzado o metastásico.

Si bien el modelo capturó la transición entre los estados de salud (libre de progresión, enfermedad progresada y muerte) basándose en datos clínicos, su precisión dependió de la calidad de las curvas de supervivencia y de la falta de datos individuales de pacientes, lo que limitó su capacidad para reflejar variaciones dentro de la población evaluada. Los costos de tratamiento posterior a la progresión se basaron en fuentes externas en lugar del ensayo, lo que podría impactar la validez de las estimaciones económicas. A pesar de estas limitaciones, los análisis de sensibilidad mostraron que el modelo era robusto ante variaciones en los parámetros, aunque los altos valores del RICE sugieren que los resultados podrían no ser aplicables a otros sistemas de salud sin ajustes en los costos del tratamiento.

Finalmente, la aplicabilidad de los estudios a otros sistemas de salud es limitada, ya que los costos empleados en el análisis corresponden exclusivamente al sistema de EE.UU. y no se realizaron ajustes para reflejar diferencias en acceso a tratamientos, costos médicos y patrones de práctica clínica en otros países. Además, los valores de utilidad utilizados en el modelo fueron obtenidos de la literatura internacional, sin adaptaciones específicas a la realidad local.

Considerando las limitaciones en el desarrollo del modelo y posibles problemas de transferibilidad de los resultados consideramos penalizar la certeza de evidencia de los resultados de costo efectividad por dos niveles. La evaluación de la certeza de evidencia se detalla en el **Anexo 6**.

V. MODELO SIMPLIFICADO

Debido a la incertidumbre en la evaluación de transferibilidad, especialmente con respecto al precio de ribociclib y fulvestrant, fue necesario realizar un análisis de costo efectividad. Para ello, se estimó un modelo de análisis de supervivencia particionado basado en los costos reportados en Perú.

V.1. Estructura del modelo

Se desarrolló un modelo de análisis de supervivencia particionado (PartSA) desde la perspectiva de un financiador público peruano, con el objetivo de evaluar los costos, los años de vida ganados (AVG), los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y las razones de costo-efectividad incrementales (RICE). Estas últimas fueron las principales métricas de resultado, representadas como el costo adicional por cada AVAC ganado.

El modelo fue implementado en el software TreeAge Pro® y estructurado en tres estados de salud: libre de progresión (LP), enfermedad progresada (EP) y muerte (M) (Figura 1). La proporción de pacientes en cada estado se estimó a partir de funciones de supervivencia ajustadas a las curvas originales de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) reportadas en el estudio MONALEESA-3 (6). La asignación de pacientes a cada estado (SLP, SG y M) se modeló de manera completamente independiente.

Se extrajeron las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) mediante la herramienta en línea WebPlotDigitizer (21). Los puntos de datos de supervivencia de Kaplan-Meier extraídos se ajustaron luego mediante curvas de supervivencia paramétricas utilizando el software estadístico R. La distribución Log-Logistic fue seleccionada con base en los valores de los errores cuadráticos medios (RMSE) obtenidos al comparar las curvas de sobrevida generadas con la curva original, así como en los criterios de información de Akaike (AIC), permitiendo una proyección de SG y SLP alineada con las expectativas clínicas y cumpliendo con los supuestos de riesgos proporcionales.

El uso de esta distribución permitió suavizar la curva de supervivencia y realizar extrapolaciones más allá de la duración del ensayo clínico, por lo que se consideró la opción más apropiada para el modelado del análisis de decisiones. Los parámetros clave de la distribución, forma y escala, fueron ajustados para la SLP y la SG en ambos brazos del estudio e incorporados en el modelo de análisis de supervivencia particionada (PartSA) con el fin de representar la progresión de la enfermedad en función de los tres estados de salud.

El modelo PartSA se ejecutó con un horizonte temporal de 15 años en el caso base, con el objetivo de abarcar toda la vida del paciente. Los pacientes fueron clasificados en uno de tres estados de salud: libre de progresión (LP), enfermedad progresada (EP) y muerte (M), de acuerdo con las curvas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

La evolución de la población en cada estado de salud se representó mediante áreas bajo la curva, donde el área de SLP reflejó la proporción de la cohorte que permaneció en el estado libre de progresión, mientras que la diferencia entre las curvas de SG y SLP representó la proporción de pacientes en el estado de enfermedad progresada. Finalmente, el área comprendida entre la curva de SG y la línea que representa el 100 % de la población inicial correspondió a los pacientes fallecidos.

Figura 1. Análisis de supervivencia particionado

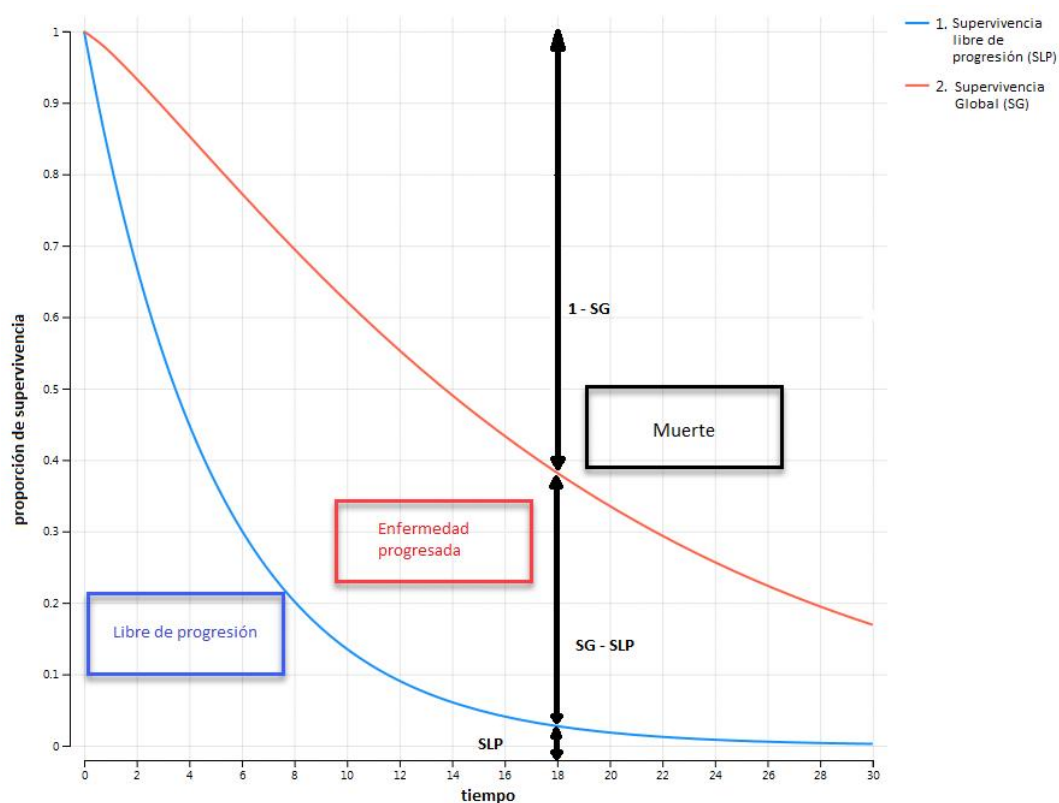


Figura 2. Supervivencia global de Kaplan Meier ajustada mediante distribución log-logística

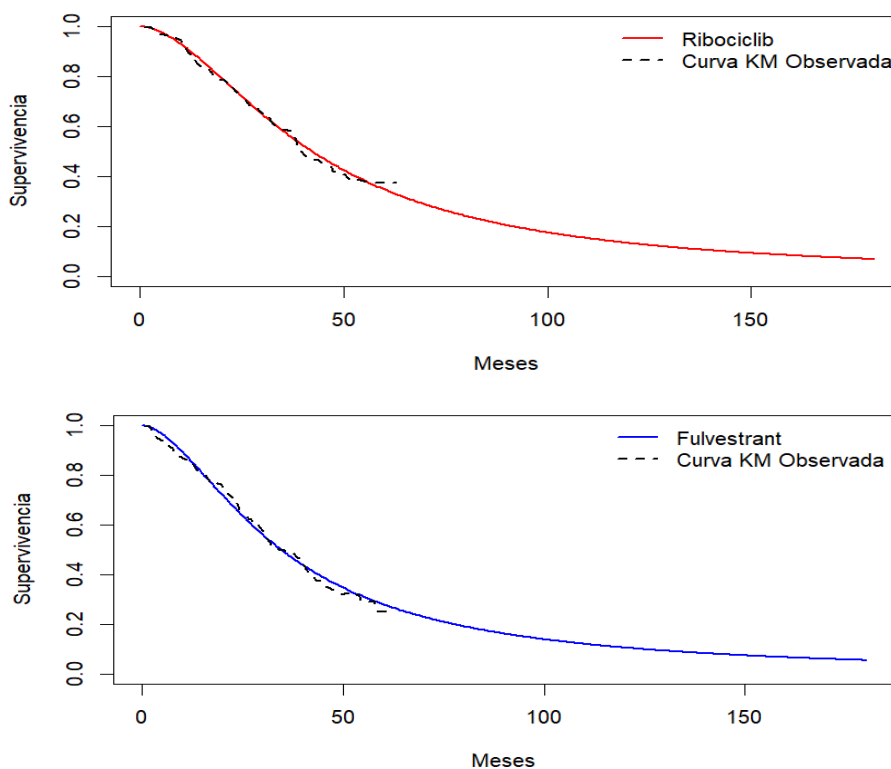
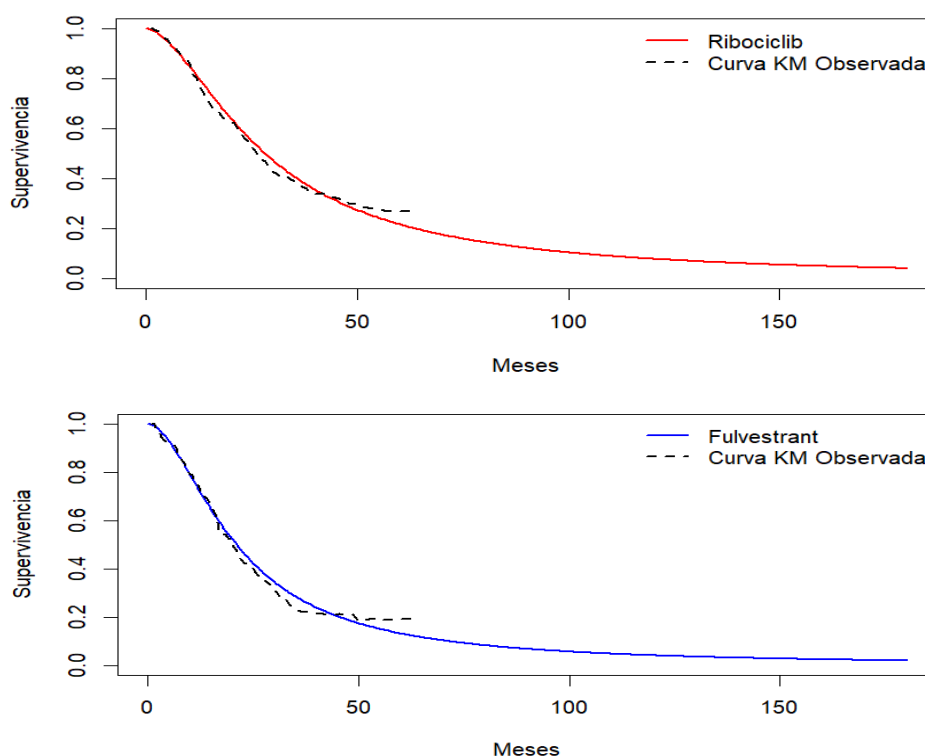


Figura 3. Supervivencia libre de progresión de Kaplan Meier ajustada mediante distribución log-logística



V.2. Parámetros y fuentes de datos

• Eficacia clínica

Los datos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) para los tratamientos con ribociclib más fulvestrant y fulvestrant fueron extraídos del ensayo clínico de fase 3 MONALEESA-3 de Slamon et al. (2021) (6). Los parámetros de forma y escala de la distribución de Log-Logistic ajustada se incorporaron en el modelo PartSA para estimar la evolución de la SLP y SG a lo largo de la vida de los pacientes según el tratamiento recibido.

El ensayo MONALEESA-3 reportó eventos adversos de grado 3 y 4 como neutropenia, leucopenia, trastornos pulmonares, toxicidad hepatobiliar e infecciones, cuyas tasas de incidencia fueron incorporadas en el modelo. Sin embargo, los EA con una frecuencia inferior al 2 % en ambos grupos de tratamiento, no fueron considerados.

En el modelo se incorporaron puntuaciones de utilidad para cada estado de salud con el fin de reflejar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y calcular los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Para ello, se asignaron valores de utilidad a los tres estados

del modelo: supervivencia libre de progresión (SLP) 0.85, enfermedad progresada (EP) 0.52 y muerte (M), siendo este último equivalente a 0.

Las puntuaciones de utilidad para SLP y SG en cáncer de mama avanzado o metastásico fueron obtenidas del estudio de Zhang y Long (2019), en el que se realizó un análisis de costo-efectividad en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+/HER2– (25).

- **Costos**

Este modelo incorporó los costos médicos asociados al tratamiento, incluyendo el gasto en medicamentos y administración del medicamento, la gestión de eventos adversos (EA) de grado 3/4, la terapia posterior a la progresión y los cuidados al final de la vida.

El precio unitario utilizado correspondió de los medicamentos se obtuvo de los registros de compras públicas disponibles en el Sistema de Inteligencia de Negocios del OSCE (CONOSCE) (22) y de los Precios de operación reportado por las Unidades Ejecutoras en el Catálogo de Precios (CATPREC) (23).

Las estimaciones de costos se basaron en fuentes oficiales del contexto peruano, incluyendo el tarifario del Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS), establecidas en la Resolución Ministerial N° 539-2022-MINSA (24) y el tarifario institucional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), aprobado mediante Resolución Jefatural N.° 271-2024-J-INEN. Tanto los costos de los medicamentos como los costos de la administración de medicamentos se aplicaron al modelo en ciclos, siguiendo las cantidades y frecuencias especificadas en el protocolo del ensayo clínico MONALEESA-3 (6).

Por otro lado, los costos relacionados con la gestión de los EA, la terapia posterior y la atención al final de la vida se desarrollaron específicamente para este estudio y se aplicaron al modelo como eventos únicos. La gestión de EA se consideró al inicio del tratamiento, el costo de la terapia posterior se incluyó una vez que la enfermedad progresaba, y los costos de atención al final de la vida se aplicaron como costos de salida tras las proyecciones de supervivencia.

Todos los costos fueron usados en base al sistema de salud peruano para el año 2025. Además, se aplicó una tasa de descuento del 3 % anual para actualizar los costos futuros y reflejarlos en su valor presente en 2025.

Tabla 5. Parámetros del modelo: utilidad y costos

Parámetro	Probabilidad (%)	Intervalo de confianza (IC 95%)	Punto temporal	Fuente
Utilidad - Libre de progresión	0.85	No reportado	No aplica	Zhang Bingnan et al. (2019)
Utilidad - Enfermedad progresiva	0.52	No reportado	No aplica	Zhang Bingnan et al. (2019)
Costo de Ribociclib por ciclo de 28 días	S/. 13 333.33	No reportado	No aplica	CONOSCE (2025)
Costo de Fulvestrant por ciclo de 28 días	S/. 683.99	No reportado	No aplica	CONOSCE (2025)
Costo de Administración de fulvestrant por ciclo de 28 días	S/. 6.00	No reportado	No aplica	PEAS (2022)
Costo de las terapias posteriores por ciclo	S/. 1 318.29	No reportado	No aplica	CETS
Costo de los Cuidados al final de la vida por ciclo	S/. 1 644.22	No reportado	No aplica	CETS
Costo de eventos adversos	S/. 22 989.49	No reportado	No aplica	CETS

V.3. Caso base

En el escenario base, correspondiente al análisis determinístico principal con horizonte de 15 años, el tratamiento con fulvestrant resultó con un costo total promedio de S/. 28 480.84 por paciente, con una ganancia acumulado de 3.16 años de vida ajustados por calidad (AVAC). En comparación, el tratamiento con ribociclib más fulvestrant tuvo un costo total estimado de S/. 617 440.16 y a un beneficio acumulado de 3.78 AVAC.

Al comparar ambas estrategias, se estimó que ribociclib más fulvestrant implicó un costo incremental de S/. 588 959.33 por paciente para obtener un beneficio adicional de 0.62 AVAC en relación con fulvestrant. La razón de costo-efectividad incremental (RICE) calculada fue de S/. 953 136.17 por AVAC ganado a favor de ribociclib más fulvestrant. Este valor superó

ampliamente el umbral de costo-efectividad establecidos en Perú, que para el año 2025 se estima en S/. 20 526 por año de vida ganado (AVG) y S/. 25 007 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). Los resultados incrementales se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados incrementales de costo-efectividad

Estrategia	Costo	Costo Incremental	AVAC	AVAC Incremental	RICE
Ribociclib más Fulvestrant	S/. 617 440.16		3.78		
Fulvestrant	S/. 28 480.84	S/. 588 959.33	3.16	0.62	S/. 953 136.17

Figura 4. Curvas de supervivencia del grupo de Ribociclib más Fulvestrant

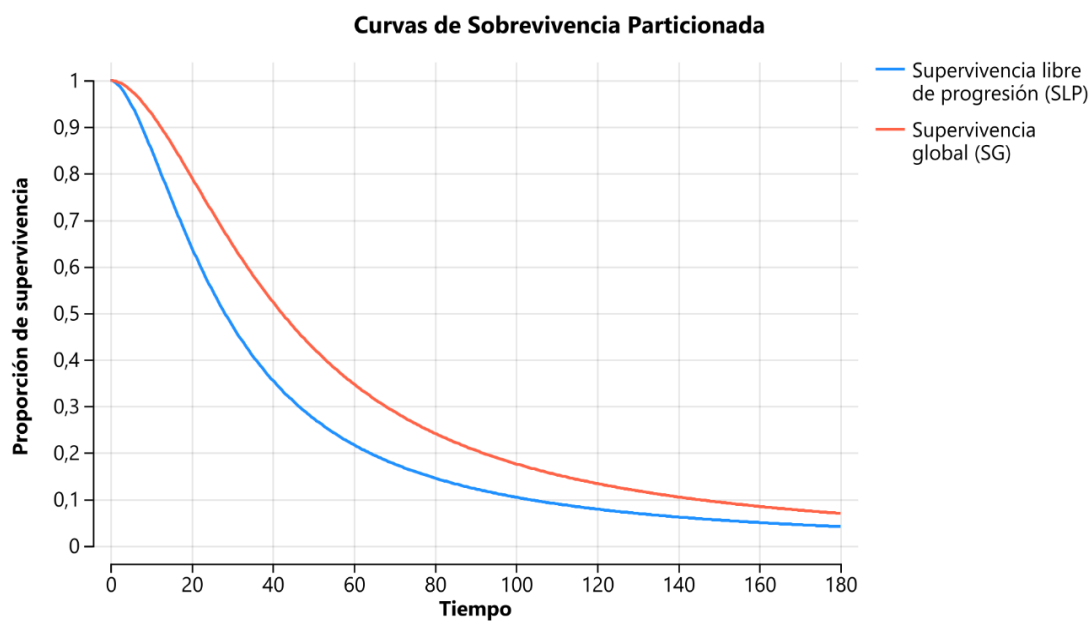
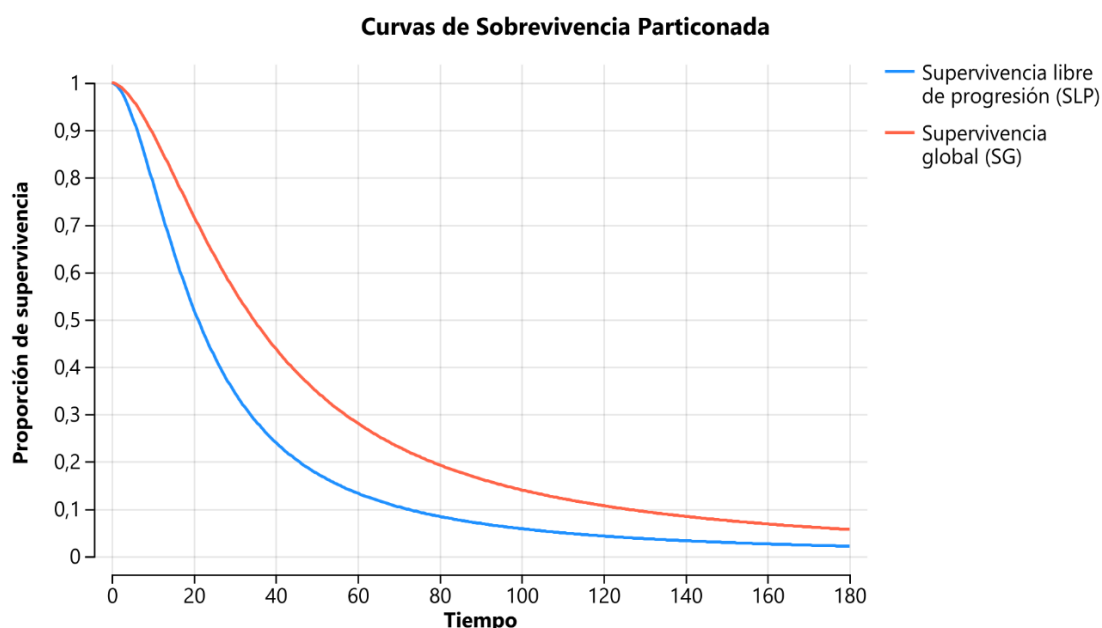


Figura 5. Curvas de supervivencia del grupo de Fulvestrant



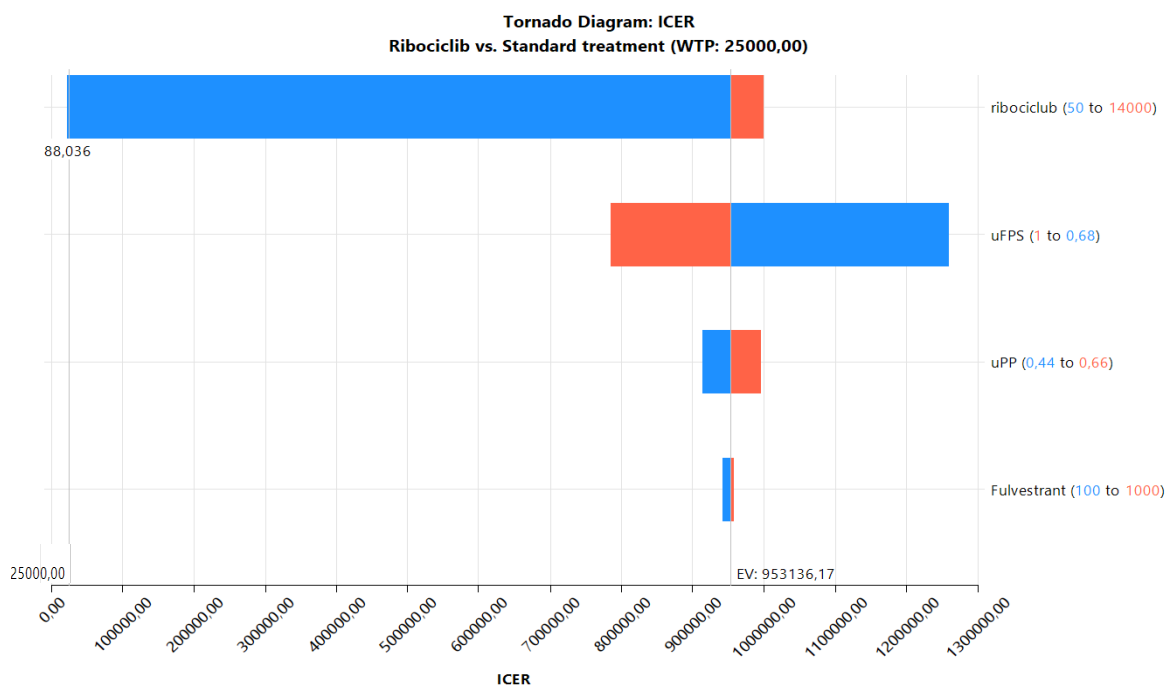
V.4. Análisis de incertidumbre

Para abordar la incertidumbre en los parámetros, se realizaron un análisis de sensibilidad determinísticos univariados y un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) mediante simulación de Montecarlo.

En el análisis determinístico se evaluó la variación de los parámetros con mayor incertidumbre e impacto potencial sobre los resultados, incluyendo: el costo por ciclo del ribociclib (rango: S/ 50 a S/ 1 400 por ciclo), las utilidades en los estados de libre de progresión (LP) y enfermedad progresada (EP), y el costo del fulvestrant (rango: S/ 100 a S/ 1 000). El precio unitario actual del ribociclib es de S/ 194.92 por comprimido de 200 mg, y la dosis estándar corresponde a 600 mg diarios durante 21 días por ciclo.

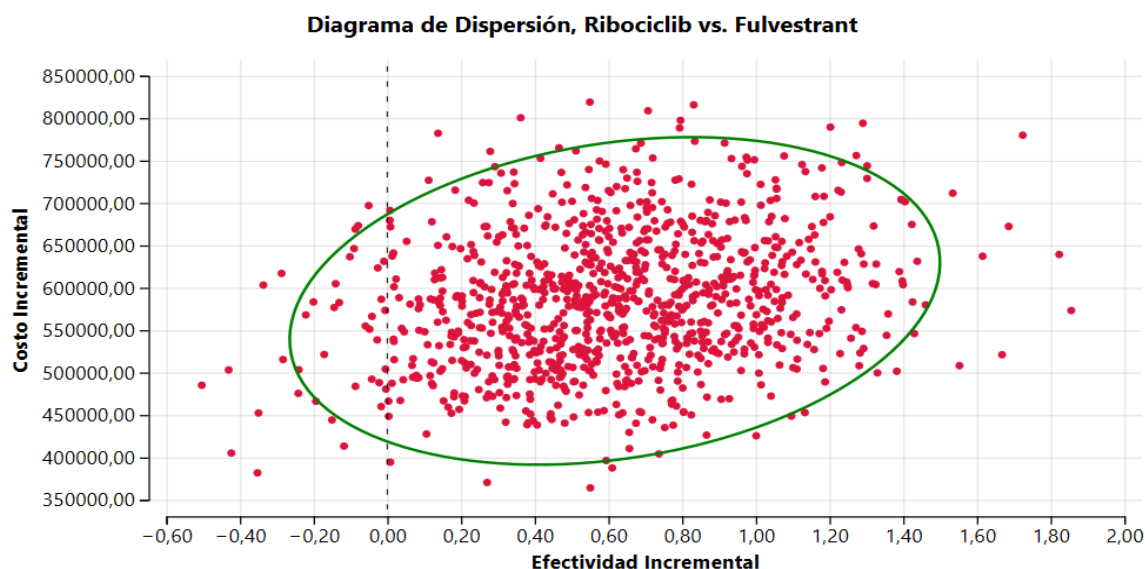
Los resultados mostraron que el parámetro con mayor impacto en la razón incremental de costo-efectividad (RICE) fue el costo del ribociclib. De acuerdo con el modelo, una reducción sustancial del costo total del tratamiento con ribociclib por ciclo a S/ 50 permitiría disminuir significativamente la RICE, acercándose a niveles compatibles con los umbrales de costo-efectividad actualmente considerados en el contexto peruano. Para alcanzar dicho costo por ciclo, el precio por comprimido de 200 mg debería reducirse aproximadamente a S/ 0.79, en comparación con los S/ 194.92 actuales.

Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico



El análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) incorporó distribuciones probabilísticas para variables claves (por ejemplo, gamma para las curvas de supervivencia, gamma para costos, beta para utilidades), con ello, se realizó 1 000 simulaciones de Monte Carlo, el cual estimó que la probabilidad de que ribociclib sea costo- efectivo es de 0%, asumiendo un umbral de pago de S/. 25 007 por AVAC. Aun elevando el umbral de disposición a pagar a valores mayores, la probabilidad de costo-efectividad de ribociclib sigue siendo de 0%. Estos hallazgos refuerzan la robustez de la conclusión obtenida en el caso base.

Figura 6. Análisis de sensibilidad Probabilístico



VI. EMISIÓN DE LA RECOMENDACIÓN:

Con base en los resultados de los estudios evaluados y del análisis de costo-efectividad, se concluye que la combinación de ribociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) en segunda línea de tratamiento, **no es costo-efectiva**, considerando un umbral de disposición a pagar de S/. 25 007 por AVAC. Si bien la combinación terapéutica proporciona un beneficio adicional en términos de AVAC, la razón de costo-efectividad incremental (RICE) obtenida supera ampliamente los umbrales establecidos para el país en comparación con fulvestrant en monoterapia, este beneficio no justifica el costo adicional, desde la perspectiva del financiador público peruano.

VII. CONCLUSIONES

- En el estudio de Jiang et al., mostró que la razón incremental de costo-efectividad (RICE) de ribociclib más fulvestrant varió entre S/. 1 725 579.91 a S/. 3 712 799.59 por AVAC ganado, superando los umbrales comúnmente aceptados en dicho contexto. Los análisis de sensibilidad indicaron que el precio de ribociclib tuvieron un impacto significativo en la RICE.
- En el estudio de Berrios et al., varió entre S/. 1 104 111.14 a S/. 2 375 632.32 por AVAC, superando ambos los umbrales comúnmente aceptados en dicho contexto.
- El análisis de costo-efectividad comparando ribociclib más fulvestrant para el tratamiento de cáncer de mama hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) en segunda línea indica que, a pesar de que ribociclib más fulvestrant ofrece un beneficio adicional en términos de año de vida ajustado por calidad (AVAC), su razón de costo de costo-efectividad incremental (RICE) excede ampliamente el umbral de costo-efectividad recomendado para el contexto peruano.
- El análisis de sensibilidad determinístico determinó que el principal factor que influye en la RICE es el costo del fármaco ribociclib. Si el costo total del tratamiento con ribociclib por ciclo se redujera a S/. 50 soles, la RICE disminuiría considerablemente, lo que podría llegar a ser costo-efectivo tomando en consideración los umbrales de costo-efectividad considerados en el Perú.
- Los resultados del análisis probabilístico mostraron que la probabilidad de que ribociclib más fulvestrant sea costo-efectivo bajo el umbral de disposición a pagar de

S/ 25 007 por AVAC es de 0%. Incluso al elevar el umbral, la probabilidad de costo-efectividad no superó el 0% en ningún escenario simulado, lo que refuerza la conclusión de que ribociclib más fulvestrant no representa una opción coste-efectiva en el contexto peruano.

- Los resultados obtenidos son robustos, ya que no se vieron significativamente alterados por las variaciones en los parámetros clave del modelo, como la tasa de descuento. Esto respalda la validez de las conclusiones obtenidas, incluso ante la incertidumbre inherente al modelo.

VIII. REFERENCIAS

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Progress in molecular biology and translational science. 2017;151:1-32.
2. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. The Breast. diciembre de 2022;66:15-23.
3. Breast cancer [Internet]. [citado 04 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Cancer screening metrics: effective evaluation to balance benefits and harms [Internet]. [citado 04 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer>
5. Cancer IAFRo. Globocan 2020: Breast: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>].
6. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, Petrakova K, Valeria Bianchi G, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Ji Y, Wang C, Deore U, Chakravarty A, Zarate JP, Taran T, Fasching PA. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>
7. Instituto Nacional de Salud (Perú). Ribociclib en mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea. Elaborado por Andrea Rivera Santillán, Naysha Becerra Chauca, Raúl Timaná Ruiz. Lima: Centro de Evaluación de Tecnología en Salud. Instituto Nacional de Salud, abril de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2024.
8. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors.

Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 de julio de 2017;23(13):3251-62.

9. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
10. Developing NICE guidelines: the manual (PMG20).
11. Mandrik OL, Severens JLH, Bardach A, Ghabri S, Hamel C, Mathes T, Vale L, Wisløff T, Goldhaber-Fiebert JD. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. Value Health. 2021 Apr;24(4):463-472.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
14. Turner HC, Lauer JA, Tran BX, Teerawattananon Y, Jit M. Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies. Value Health. 2019 Sep;22(9):1026-1032.
15. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. Int J Technol Assess Health Care. 2005 Spring;21(2):240-5.
16. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, Briggs AH; ISPOR-AMCP-NPC Modeling CER Task Forces. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. 2014 Mar;17(2):174-82.
17. Brozek JL, Canelo-Aybar C, Akl EA, Bowen JM, Bucher J, Chiu WA, Cronin M, Djulbegovic B, Falavigna M, Guyatt GH, Gordon AA, Hilton Boon M, Hutubessy RCW, Joore MA, Katikireddi V, LaKind J, Langendam M, Manja V, Magnuson K, Mathioudakis AG, Meerpohl J, Mertz D, Mezencev R, Morgan R, Morgano GP, Mustafa R, O'Flaherty M, Patlewicz G, Riva JJ, Posso M, Rooney A, Schlosser PM, Schwartz L, Shemilt I, Tarride JE, Thayer KA, Tsaion K, Vale L, Wambough J, Wignall J, Williams A, Xie F,

- Zhang Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Guidelines 30: the GRADE approach to assessing the certainty of modeled evidence-An overview in the context of health decision-making. *J Clin Epidemiol*. 2021 Jan;129:138-150.
18. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):857-76.
19. Jiang W, He Z, Zhang T, Guo C, Zhao J, Zhu J, Wu J, Yu X, Chen C, Li J, Jiang J. Cost-effectiveness analysis of ribociclib plus fulvestrant for hormone receptor-positive/human EGF receptor 2-negative breast cancer. *Immunotherapy*. 2021 Jun;13(8):661-668. doi: 10.2217/imt-2020-0237. Epub 2021 Apr 20.
20. Berrios K, Burum A, Jeong E, Zhong L. Is adding ribociclib to fulvestrant cost-effective in treating postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer? A US payer perspective cost utility analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Nov;28(11):1282-1291. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.11.1282.
21. Rohatgi A. WebPlotDigitizer. Consultado el 04 de marzo de 2025. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
22. Observatorio del Sistema de Inteligencia de Negocios del Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (CONOSCE). Datos Abiertos Adjudicaciones [Internet]. [citado 2025 mar 04]. Disponible en: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>
23. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). Catálogo Electrónico de Precios de Referencia de Medicamentos Esenciales del Sector Público (CATPREC). Stock Detallado y Disponibilidad de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 2025 mar 04]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMjM1NDI2NTgtNDc0MC00YTVkLWEzOTgtYzkwOWUzMjJmNzkxliwidCI6IjExMzgxoTYwLWVhYWMtNGRkNC1hZTQ0LWViZGRmNGE3OTVjYyJ9&pageName=ReportSection>
24. Resolución Ministerial N.º 539-2022-MINSA. Listado de los Procedimientos Médicos y Sanitarios contenidos en el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud-PEAS vigente y su Costo Estándar. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3298204-539-2022-minsa>

25. Zhang B, Long EF. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jun;175(3):775-779. doi: 10.1007/s10549-019-05190-3. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30847728.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Descripción de la Estrategia de Búsqueda

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en PubMed

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 04/03/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/03/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastasi*[tiab] OR advanced[tiab]))	110 701
Intervención	2	"Ribociclib"[Text Word] OR "Ribociclib"[Title/Abstract] OR "Kisqali"[Title/Abstract] AND ("Fulvestrant"[MeSH Terms] OR "Fulvestrant"[Title/Abstract] OR "Faslodex"[Title/Abstract])	154
Estudios Económicos	3	"cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("qaly"[Text Word] OR ("cost*[Text Word] AND "quality adjusted life"[Title/Abstract:~2])) OR ("ICER"[Text Word] OR ("incremental cost"[Title/Abstract:~2] OR "incremental costs"[Title/Abstract:~2])) OR ("cost utility"[Title/Abstract:~2] OR "cost utilities"[Title/Abstract:~2]) OR ((("cost*[Text Word] AND ("net benefit"[Title/Abstract:~1] OR "net benefits"[Title/Abstract:~1]) OR ("net monetary benefit"[Title/Abstract:~1] OR "net health benefit"[Title/Abstract:~1]) OR ("net health benefits"[Title/Abstract:~1]) OR ("cost effects"[Title/Abstract:~2] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract:~2]) AND "quality of life"[Title/Abstract:~1]) OR ("cost"[Title] AND ("efect*[Title] OR "utility*[Title]))	113 155
Final	4	#1 AND #2 AND #3	7

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en Cochrane Library

Base de datos: Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)			
Plataforma: The Cochrane Library			
Fecha de búsqueda: 04/03/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/03/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	([mh "Breast Neoplasms"] OR ((Breast:ti,ab OR mamma*:ti,ab) AND (cancer*:ti,ab OR carcino*:ti,ab OR tumor:ti,ab OR tumour:ti,ab OR neoplasm:ti,ab))) AND ([mh "Neoplasm Metastasis"] OR metastasi*:ti,ab OR advanced:ti,ab)	10 680
Intervención	2	("ribociclib":ti,ab OR "kisqali":ti,ab) AND ("fulvestrant":ti,ab OR "faslodex":ti,ab)	119

Estudios Económicos	3	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	11 350
	4	"QALY":ti,ab,kw OR (cost* OR quality adjusted life):ti,ab,kw OR "ICER":ti,ab,kw OR (incremental cost):ti,ab,kw OR (incremental costs):ti,ab,kw OR (cost utility):ti,ab,kw OR (cost utilities):ti,ab,kw OR (cost* OR net benefit):ti,ab,kw OR (net monetary benefit):ti,ab,kw OR (net monetary benefits):ti,ab,kw OR (net health benefit):ti,ab,kw OR (net health benefits):ti,ab,kw OR ((cost effects):ti,ab,kw OR (cost effectiveness):ti,ab,kw) AND "quality of life":ti,ab,kw OR (cost):ti AND (effect* OR utility*):ti	104 230
	5	#3 OR #4	104 230
Final	6	#1 AND #2 AND #5	14

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en Embase

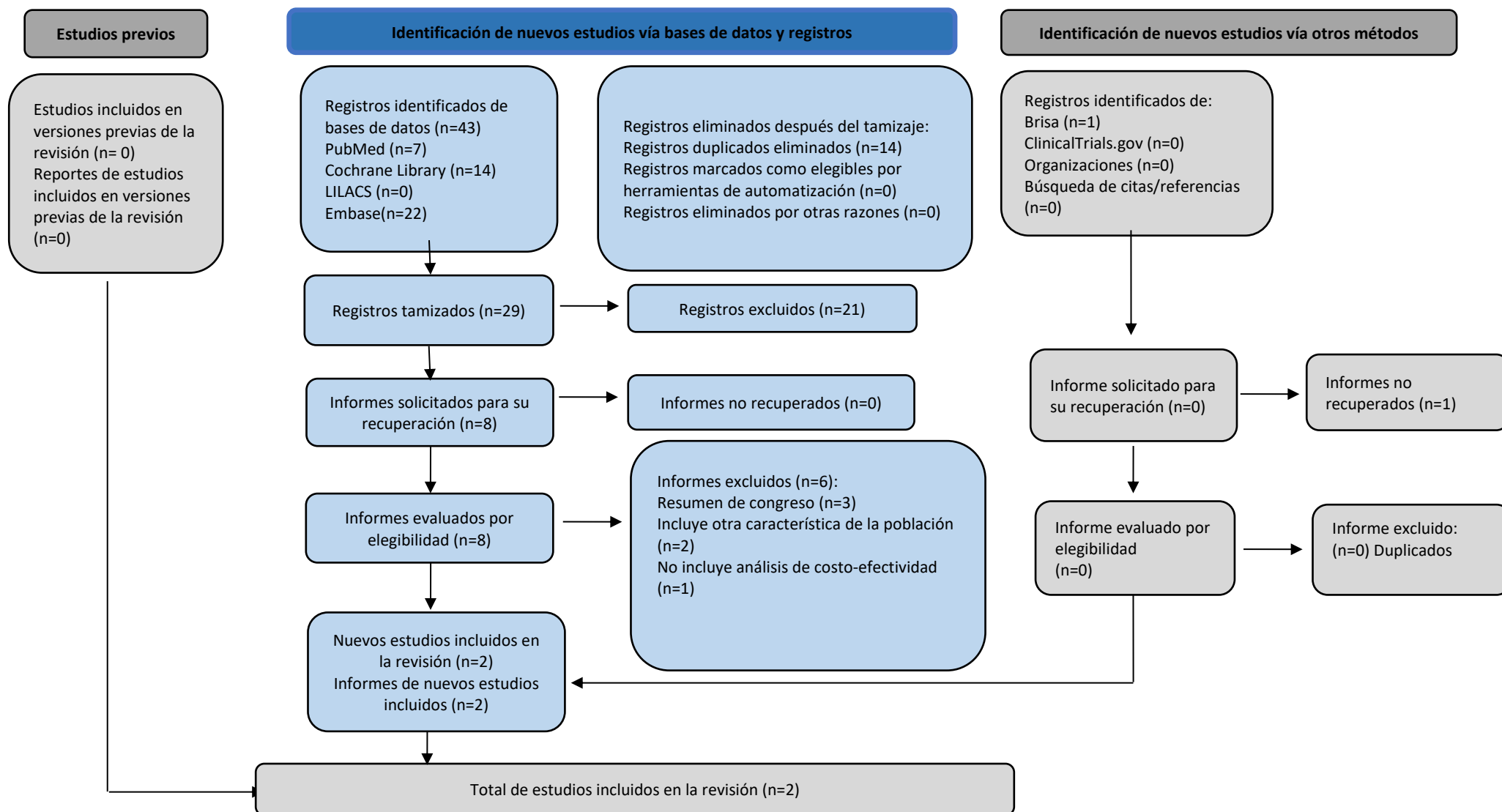
Base de datos: EMBASE			
Plataforma: EMBASE (https://www.embase.com/)			
Fecha de búsqueda: 04/03/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/03/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	('breast neoplasm'/exp OR ((breast:ti,ab OR mamma*:ti,ab) AND (cancer*:ti,ab OR carcino*:ti,ab OR tumor:ti,ab OR tumour:ti,ab OR neoplasm:ti,ab))) AND ('neoplasm metastasis'/exp OR metastasi*:ti,ab OR advanced:ti,ab)	230 666
Intervención	2	('ribociclib':ti,ab OR 'kisqali':ti,ab) AND ('fulvestrant'/exp OR 'fulvestrant':ti,ab OR 'faslodex':ti,ab)	598
	3	#1 AND #2	514
Estudios Económicos	4	('cost benefit analysis'/exp OR 'qaly':ti,ab OR ('cost*:ti,ab AND 'quality adjusted life':ti,ab) OR 'ICER':ti,ab OR ('incremental cost':ti,ab OR 'incremental costs':ti,ab) OR ('cost utility':ti,ab OR 'cost utilities':ti,ab) OR ('cost*:ti,ab AND ('net benefit':ti,ab OR 'net benefits':ti,ab) OR ('net monetary benefit':ti,ab OR 'net monetary benefits':ti,ab) OR ('net health benefit':ti,ab OR 'net health benefits':ti,ab) OR (('cost effects':ti,ab OR 'cost effectiveness':ti,ab) AND 'quality of life':ti,ab) OR ('cost':ti AND ('effect*:ti OR 'utility*':ti))))	174 643
Final	5	#3 AND #4	22

Estrategias de búsqueda para evidencia económica en BRISA

Base de datos: BRISA	
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda: 04/03/2025	

Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/03/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	Breast Cancer OR Cancer of the Breast OR Breast Carcinoma OR Human Mammary Carcinoma OR Breast Carcinomas OR Human Mammary Carcinomas OR Breast Neoplasia OR Malignant Breast Neoplasm OR Malignant Neoplasm of the Breast OR Mammary Neoplasia OR Human Mammary Neoplasia OR Malignant Breast Neoplasms OR Mammary Neoplasms OR Human Mammary Neoplasms OR Breast Tumor OR Tumor of the Breast OR Breast Mass OR Malignant Breast Tumor OR Breast Tumors OR Malignant Tumors of the Breast OR Mammary Tumors	17 204
Intervención	2	ribociclib or ksqali AND Fulvestrant OR Faslodex	1
	3	#1 AND #2	1
Estudios Económicos	4	cost benefit analysis	7 749
Final	5	#3 AND #4	1

Anexo 2. Flujograma de selección de la evidencia económica



ANEXO 3. Motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo

Motivo de exclusión	Título	Primer Autor	Año
Incluye otra característica de la población	Cost-Effectiveness of Ribociclib for Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Advanced Breast Cancer.	Yang J	2020
Resumen de congreso	PCN128 Cost-effectiveness of ribociclib plus fulvestrant (r+f) vs fulvestrant (ful) in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (hr+/her2-) Advanced Breast Cancer (abc): a Canadian Healthcare Perspective	Stellato D	2020
Incluye otra característica de la población	Cost Effectiveness of Ribociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Have Received No or Only One Prior Line of Endocrine Therapy: A Canadian Healthcare Perspective.	Stellato D	2021
Resumen de congreso	POSA116 Cost-Utility of Ribociclib As the First-Line Treatment in Postmenopausal Women with Advanced/Metastatic Breast Cancer, Hormone Receptor Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Negative in Colombia	M Díaz-Ortega	2022
No incluye análisis de costo-efectividad	Quality-Adjusted Survival with Ribociclib Plus Fulvestrant Versus Placebo Plus Fulvestrant in Postmenopausal Women with HR±HER2- Advanced Breast Cancer in the MONALEESA-3 Trial	Jerusalem G	2022
Resumen de congreso	EE459 Is Adding Ribociclib to Fulvestrant Cost-Effective in Treating Post-Menopausal Women with HR+/ HER2- Advanced Breast Cancer - a US Payer Perspective Cost-Utility Analysis	Berrios K	2022

Anexo 4. Evaluación de la credibilidad (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos según la herramienta ISPOR

Estudio	Validación			Diseño	Datos	Análisis		Reporte		Conflicto de intereses	
	¿Es suficiente la validación externa del modelo?	¿Es suficiente la verificación interna del modelo?	¿Tiene el modelo suficiente validez nominal?	¿Es adecuado el diseño del modelo?	¿Son adecuados los datos utilizados para rellenar el modelo?	¿El análisis realizado que utilizó el modelo fue adecuado?	¿Hubo una evaluación adecuada de los efectos de la incertidumbre?	¿Fue adecuada la presentación de informes sobre el modelo?	¿Fue justa y equilibrada la interpretación de los resultados?	¿Existían posibles problemas de interés?	Si existen posibles conflictos de interés, ¿se han tomado medidas para abordarlos?
Jiang 2021	Parcial	Si	Si	Si	Parcial	Si	Si	Si	Si	NO	--
Berrios 2022	Parical	Si	Si	Si	Parcial	Si	Si	Si	Si	NR	--

Anexo 5. Evaluación de transferibilidad al contexto peruano de los estudios incluidos

Autor, año	Características metodológicas			Características del sistema de salud			Características de la población				
	Perspectiva	Tasa de descuento	Enfoque de costos médicos	Precios absolutos y relativos en salud	Variación en la práctica	Disponibilidad de tecnología	Incidencia/prevalencia de enfermedades	Combinación de casos	Esperanza de vida	Preferencias de estado de salud	Aceptación, cumplimiento, e incentivos a los pacientes
Jiang 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Alto	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo
Berrios 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Muy Alto	Alto	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Depende de la tecnología y la enfermedad objetivo

Anexo 6. Perfil de evidencia tratamiento con ribociclib + fulvestrant en pacientes con Cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea

Evaluación de calidad							Resumen de costo y efectos			Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Costo incremental total	Efecto incremental total	RICE (soles, 2023)	
RICE por AVAC										
2	Modelos de análisis de decisión	Serio ^{c,d}	Serio	Serio ^e	no serio	ninguno	S/. 1 565 201.60	0.42 a 1.11	S/. 2 375 632.32 a 3 712 799.59 /AVAC ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja
RICE por AVG										
2	Modelos de análisis de decisión	-	-	-	-	-	S/. 1 565 201.60	-	S/. 1 508 526.52 a 2 543 267.72 /AVG ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja

RICE: razón incremental de costo efectividad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganado

Explicación

- Usamos dos puntos de corte para la evaluación de coste efectividad, el primero a S/. 20 240 (equivalente a 4 UIT 2022), y el segundo como un análisis de sensibilidad a S/. 88 002 (3 veces el PBI per cápita) por AVG.
- No existe un punto de corte establecido para una RICE por AVAC. En el estudio de Jiang, se estimó que 1 AVG equivale a 0.69 AVAC, calculado como el promedio de las utilidades en la etapa estable de la enfermedad (0.85) y en la etapa de progresión (0.52), bajo la suposición de que los pacientes pasaron la mitad del tiempo en cada estado. Por otro lado, en el estudio de Berrios, se determinó que 1 AVG corresponde a 0.64 AVAC, obteniendo este valor al promediar las utilidades en la etapa estable (0.83) y en la etapa de progresión (0.44), con la misma suposición respecto al tiempo que los pacientes permanecieron en cada estado.
- El modelo (Jiang 2021) y (Berrios 2022) reportó la calibración usando los datos del ECA base (MONALEESA-3), un método común en modelos económicos. Sin embargo, su precisión depende de supuestos que podrían no reflejar fielmente la evolución de la enfermedad en distintos contextos. Además, la extrapolación de la supervivencia global (SG) mediante modelos matemáticos añade incertidumbre a las proyecciones a largo plazo.
- Penalizamos un nivel, ya que, el modelo al carecer de validación externa, lo que genera incertidumbre en sus proyecciones a largo plazo. Además, los valores de utilidad utilizados provienen de fuentes internacionales sin adaptaciones locales, lo que podría afectar la precisión de los resultados en otros contextos de salud.
- Existen consideraciones acerca de la transferibilidad. En el contexto peruano Ribociclib tiene un costo de S/. 1.15 por mg, mientras que en el estudio de coste efectividad este estuvo en S/. 9.67 por mg (Jiang 2021). Se penalizó debido a que podría influir en la interpretación de los resultados. Dado que un menor costo tiende a reducir el RICE.

Referencias

- Jiang W. Cost-effectiveness analysis of ribociclib plus fulvestrant for hormone receptor-positive/human EGF receptor 2-negative breast cancer. Immunotherapy. 2021
- Berrios K. Is adding ribociclib to fulvestrant cost-effective in treating postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer? A US payer perspective cost utility analysis. Journal of Managed Care-Specialty Pharmacy. 2022

Anexo 7. Administración de Fulvestrant

PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
90788	INYECCION INTRAMUSCULAR	1	100%	6	6.00

Anexo 8. Manejo de los eventos adversos

Ribociclib más Fulvestrant

EA Neutropenia					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE NUEVO NIVEL DE ATENCIÓN III	1	58.20%	33.48	19.49
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DIA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	7	58.20%	392.99	1601.04
85023	HEMOGRAMA Y RECuento DE PLAQUETAS AUTOMATIZADOS, Y RECuento MANUAL DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS (CBC)	4	58.20%	19.16	44.60
71260	TOMOGRafía AXIAL COMPUTADORIZADA, TÓRAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	58.20%	491.21	285.88
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	58.20%	434	252.59
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANPRE, AERÓBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTATIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAERÓBICO, SI ES NECESARIO)	3	58.20%	36.73	64.13
71020	EXAMEN RADIOLÓGICO DE TÓRAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	58.20%	57.98	33.74
76700	ECOGRAFÍA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACIÓN DE IMAQEN	1	58.20%	66.84	38.90
Subtotal					2 340.38
MEDICAMENTOS					

Código SISMED	Principio activo	Unidad es	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
03570	FILGRASTIM	5	58.20%	26	75.66
17773	MEROPENEM	21	58.20%	12.69	155.10
Subtotal					230.76
Total					2571.14

EA Leucopenia					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE NUEVO NIVEL DE ATENCIÓN III	1	17.00%	33.48	5.69
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DIA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	3	17.00%	392.99	200.42
85023	HEMOGRAMA Y RECUENTO DE PLAQUETAS AUTOMATIZADOS, Y RECUENTO MANUAL DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS (CBC)	4	17.00%	19.16	13.03
71260	TOMOGRFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA, TÓRAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	17.00%	491.21	83.51
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	17.00%	434	73.78
71020	EXAMEN RADIOLÓGICO DE TÓRAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	17.00%	57.98	9.86
76700	ECOGRAFÍA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACIÓN DE IMAQEN	1	17.00%	66.84	11.36
Subtotal					397.65
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidad es	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
03570	FILGRASTIM	3	17.00%	26	13.26
Subtotal					13.26
Total					410.91

EA Infección					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99285	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA LOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO COMPLETO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE ALTA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA ES DE DE ALTA SEVERIDAD Y PONE EN RIESGO INMEDIATO LA VIDA O DETERIORO SEVERO FUNCIONAL. {PRIORIDAD I}	1	8.10%	217.8	17.64
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DÍA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	7	8.10%	392.99	222.83
71020	EXAMEN RADIOLÓGICO DE TÓRAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	8.10%	57.98	4.70
Subtotal					245.16
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
00750	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 500mg + 125mg	15	8.10%	0.61	0.74
01684	CEFTRIAXONA SODICA 1g	14	8.10%	2.63	2.98
Subtotal					3.72
Total					248.89

EA Trastornos pulmonares (trastornos respiratorios)					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99285	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA LOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO COMPLETO	1	2.50%	217.8	5.45

	DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE ALTA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA ES DE DE ALTA SEVERIDAD Y PONE EN RIESGO INMEDIATO LA VIDA O DETERIORO SEVERO FUNCIONAL. {PRIORIDAD I}				
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DIA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	5	2.50%	392.99	49.12
94799.02	OXIGENOTERAPIA	5	2.50%	28.43	3.55
Subtotal					58.12
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidad es	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
03635	Fluticasona propionato+ salmeterol (como xinafoato) 125µg + 25µg	5	2.50%	25.74	3.22
05590	Prednisona 50mg	5	2.50%	0.23	0.03
Subtotal					3.25
Total					61.37

EA Toxicidad hepatobiliar					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
80076	PERFIL DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: ALBÚMINA (82040), TOTAL DE BILIRRUBINA (82247), BILIRRUBINA DIRECTA (82248), ALCALINA FOSFATASA (84075), PROTEÍNAS TOTALES (84155) ALANINO AMINO TRANSFERASA (ALT) (SGPT) (84460), ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST) (SGOT) (84450)	9	13.90%	37.29	46.65
80063	PERFIL DE COAGULACIÓN BÁSICO (DENOMINACIÓN ADAPTADA, SIN CPT ESTÁNDAR DE REFERENCIA)	9	13.90%	40.65	50.85
99295	ATENCIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, DÍA PACIENTE	7	13.90%	1 417.96	1379.68
Subtotal					1 477.18
Total					1 477.18

Fulvestrant

EA Neutropenia					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE NUEVO NIVEL DE ATENCIÓN III	1	0.80%	33.48	0.27
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DIA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	7	0.80%	392.99	22.01
85023	HEMOGRAMA Y RECUENTO DE PLAQUETAS AUTOMATIZADOS, Y RECUENTO MANUAL DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS (CBC)	4	0.80%	19.16	0.61
71260	TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA, TÓRAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	0.80%	491.21	3.93
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	0.80%	434	3.47
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANPRE, AERÓBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTATIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAEROBÍCO, SI ES NECESARIO)	3	0.80%	36.73	0.88
71020	EXAMEN RADIOLÓGICO DE TÓRAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	0.80%	57.98	0.46
76700	ECOGRFÍA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACIÓN DE IMAQEN	1	0.80%	66.84	0.53
Subtotal					32.17
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidad es	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
03570	FILGRASTIM	5	0.80%	26	1.04
17773	MEROPENEM	21	0.80%	12.69	2.13
Subtotal					3.17
Total					35.34

EA Infección

PROCEDIMIENTOS MÉDICOS

CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99285	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA LOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO COMPLETO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE ALTA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA ES DE DE ALTA SEVERIDAD Y PONE EN RIESGO INMEDIATO LA VIDA O DETERIORO SEVERO FUNCIONAL. {PRIORIDAD I}	1	4.10%	217.8	8.93
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DÍA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	7	4.10%	392.99	112.79
71020	EXAMEN RADIOLÓGICO DE TÓRAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	4.10%	57.98	2.38
Subtotal					124.10

MEDICAMENTOS

Código SISMED	Principio activo	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
00750	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA) 500mg + 125mg	15	4.10%	0.61	0.38
01684	CEFTRIAXONA SODICA 1g	14	4.10%	2.63	1.51
Subtotal					1.88
Total					125.98

EA Trastornos pulmonares (trastornos respiratorios)
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS

CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99285	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA LOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO COMPLETO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE ALTA COMPLEJIDAD USUALMENTE	1	3.30%	217.8	7.19

	EL PROBLEMA ES DE DE ALTA SEVERIDAD Y PONE EN RIESGO INMEDIATO LA VIDA O DETERIORO SEVERO FUNCIONAL. {PRIORIDAD I}				
99231	ATENCIÓN PACIENTE-DIA HOSPITALIZACIÓN CONTINUADA	5	3.30%	392.99	64.84
94799.02	OXIGENOTERAPIA	5	3.30%	28.43	4.69
Subtotal					76.72
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidad es	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
03635	Fluticasona propionato+ salmeterol (como xinafoato) 125µg + 25µg	5	3.30%	25.74	4.25
05590	Prednisona 50mg	5	3.30%	0.23	0.04
Subtotal					4.29
Total					81.01

EA Toxicidad hepatobiliar					
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
80076	PERFIL DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: ALBÚMINA (82040), TOTAL DE BILIRRUBINA (82247), BILIRRUBINA DIRECTA (82248), ALCALINA FOSFATASA (84075), PROTEÍNAS TOTALES (84155) ALANINO AMINO TRANSFERASA (ALT) (SGPT) (84460), ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST) (SGOT (84450)	9	6.20%	37.29	20.81
80063	PERFIL DE COAGULACIÓN BÁSICO (DENOMINACIÓN ADAPTADA, SIN CPT ESTÁNDAR DE REFERENCIA)	9	6.20%	40.65	22.68
99295	ATENCIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, DÍA PACIENTE	7	6.20%	1 417.96	615.39
Subtotal					658.89
Total					658.89

Anexo 9. Tratamiento de seguimiento tras la progresión de la enfermedad

Hormonoterapia (por mes)

MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
06038	TAMOXIFENO CITRATO 20 mg TABLETA	30	60%	1.07	19.26
00859	ANASTROZOL 1 mg TABLETA	30	5%	0.1	0.15
03362	EXEMESTANO 25 mg TABLETA	30	35.0%	0.86	9.03
Subtotal					28.44
Total					28.44

Quimioterapia (por mes)

PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
96360	INFUSION LARGA	12	50%	24	144.00
Subtotal					144.00
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg INYECTABLE	8	50%	45.17	180.68
01776	CICLOFOSFAMIDA 1 g INYECTABLE	4	50%	22.5	45.00
05263	PACLITAXEL 17 mL 100 mg INYECTABLE	24	50%	22.21	266.52
05873	SODIO CLORURO 1 L 900 mg/100 mL (0.9 %) INYECTABLE	12	50%	4.13	24.78
Subtotal					516.98
Total					660.98

PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado

96360	INFUSION LARGA	6	25%	24	36.00
Subtotal					36.00
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
02983	DOCETAXEL 2 mL 80 mg/2 mL INYECTABLE	6	25%	62.95	94.43
02982	DOCETAXEL 5 mL 20 mg/5 mL INYECTABLE	12	25%	96.00	288.00
03789	DEXTROSA 1 L 5 g/100 mL (5 %) INYECTABLE	6	25%	3.5	5.25
Subtotal					387.68
Total					423.68

PROCEDIMIENTOS MÉDICOS					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
96360	INFUSION LARGA	6	25%	24	36.00
Subtotal					36.00
MEDICAMENTOS					
Código SISMED	Principio activo	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1 g INYECTABLE	6	25%	45.88	68.82
18052	GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg INYECTABLE	18	25%	20.928	94.18
05873	SODIO CLORURO 1 L 900 mg/100 mL (0.9 %) INYECTABLE	6	25%	4.13	6.20
Subtotal					169.19
Total					205.19

Total Quimioterapia	1 289.85
----------------------------	-----------------

Cuidados al final de la vida (por año)

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO
Procedimientos médicos

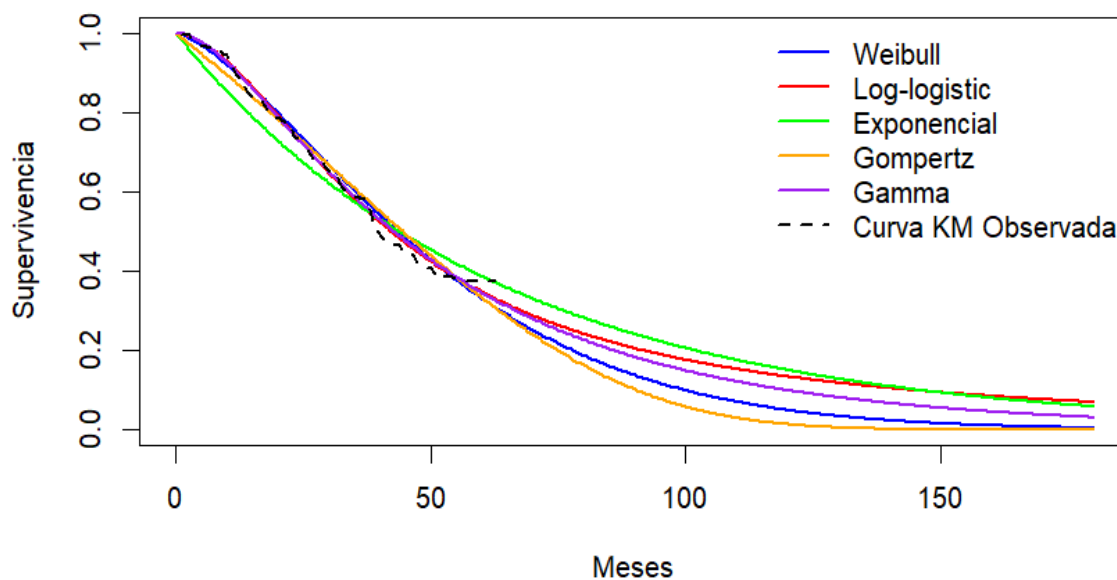
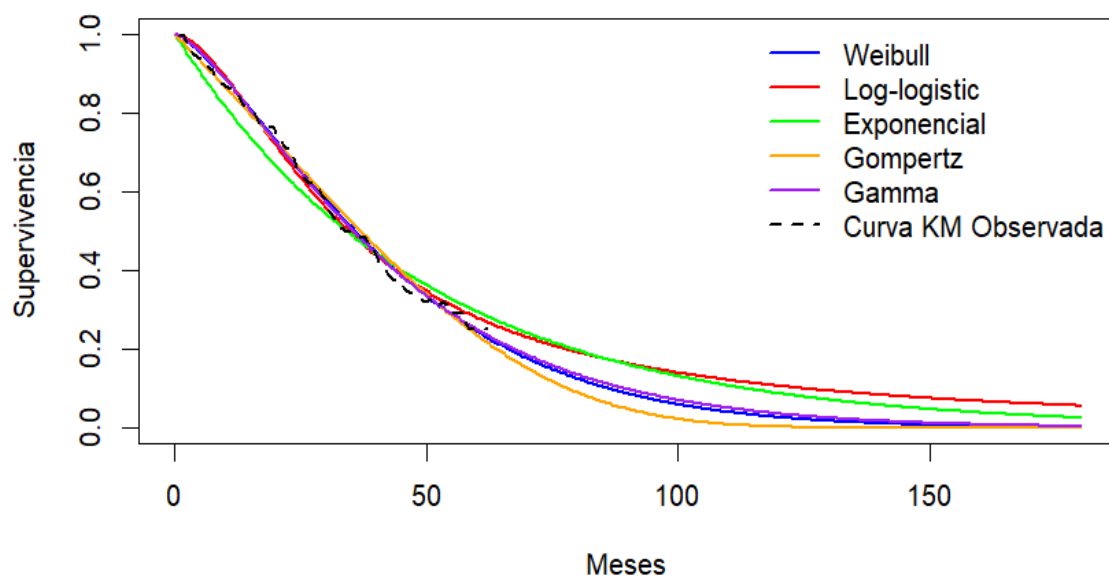
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	25	100%	20.00	500.00
38500	BIOPSIA O EXCISION DE GANGLIOS LINFATICOS SUPERFICIALES	1	50%	134.00	67.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	50%	180.00	180.00
85014	HEMATOCRITO	13	100%	6.00	78.00
85018	HEMOGLOBINA	13	100%	11.00	143.00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	13	100%	17.00	221.00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	13	100%	6.00	78.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	13	100%	12.00	156.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	13	100%	6.00	78.00
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	13	100%	8.00	104.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	11.00	143.00
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	12.00	156.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	12.00	156.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	14.00	182.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	12.00	156.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	12.00	156.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	12.00	156.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	13	100%	12.00	156.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
70492	TEM DE CUELLO CON CONTRASTE	2	100%	428.00	856.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	2	100%	277.00	554.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	32.00	32.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86593	PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA	1	100%	30.00	30.00
88299.07	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE HEPATITIS B	1	100%	685.00	685.00

88299.12	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE HEPATITIS C	1	100%	685.00	685.00
99214	CONSULTA PSICOLOGICA	24	100%	18.00	432.00
99489	ATENCION CUIDADOS PALIATIVOS	24	100%	236.00	5 664.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	24	100%	26.00	624.00
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	24	100%	23.00	552.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	100%	20.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	4	100%	20.00	80.00
Subtotal					15 156.00

Medicamentos

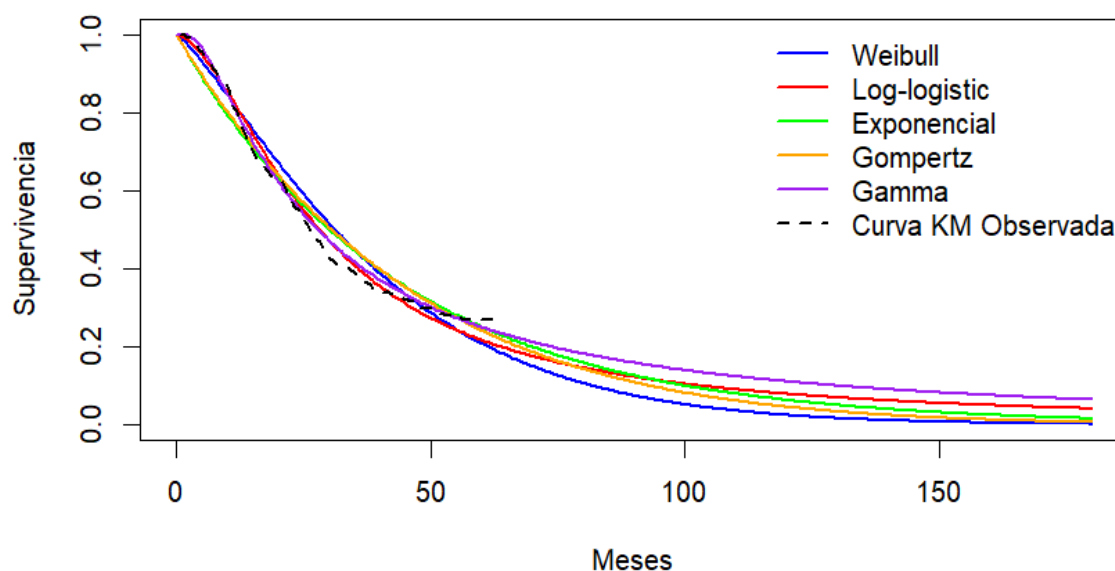
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATP REC	Precio total ponderado
05335	Paracetamol	500mg	TAB		1095	8%	0.01	0.88
04982	Naproxeno	500mg	TAB		1095	2%	0.02	0.44
06239	Tramadol Clorhidrato	50mg	TAB		365	50%	0.01	1.83
05335	Paracetamol	500mg	TAB		1095	50%	0.01	5.48
04900	Morfina (Clorhidrato)	1mL/20mg	INY		2190	40%	1.25	1 095.00
19443	Buprenorfina	35mcg/h	PARCHE TRANSDERMICO		92	40%	67.50	2 484.00
00670	Amitriptilina Clorhidrato	25mg	TAB		365	100%	0.01	3.65
03718	Gabapentina	300mg	TAB		730	100%	0.08	58.40
04292	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	200mL	55	100%	0.01	0.55
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		7	100%	0.03	0.21
08046	Codeína	15mg/5mL	JAR	60mL	92	50%	7.50	345.00
03215	Escopolamina N-ButilBromuro	10mg	TAB		1095	100%	0.01	10.95
02891	Dimenhidrinato	50mg	TAB		1095	100%	0.01	10.95
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		15	40%	0.01	0.06
02657	Dexametasona	4mg	TAB		450	50%	0.01	2.25
05590	Prednisona	50mg	TAB		180	50%	0.01	0.90
00497	Aluminio Hidroxido +Magnesio Hidroxido	300- 400mg/5mL	SUS	150mL	98	100%	0.10	9.80
05154	Omeprazol	20mg	CAP		365	100%	0.01	3.65

00393	Alprazolam	500ug (0.5mg)	TAB		548	100%	0.02	10.96
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	100%	0.01	0.09
03878	Haloperidol	2mg/mL	SUS	20mL	92	100%	2.00	184.00
08140	Oxígeno medicinal 99.5%	99.50%		m3	216	80%	2.00	345.60
Subtotal								4 574.63
Total								19 730.63

Anexo 10. Supervivencia global de Kaplan Meier ajustada mediante distribuciones**Curvas extrapoladas + Kaplan-Meier hasta 180 meses****Curvas extrapoladas + Kaplan-Meier hasta 180 meses**

Anexo 11. Supervivencia libre de progresión de Kaplan Meier ajustada mediante distribuciones

Curvas extrapoladas + Kaplan-Meier hasta 180 meses



Curvas extrapoladas + Kaplan-Meier hasta 180 meses

