



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 006-2022-LC- MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS:

Análisis de costo efectividad para Pembrolizumab (100mg/ 4mL) concentrado para solución para perfusión, en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo no escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1

Lima, mayo 2022

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



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

Carmen Teresa Ponce Fernandez  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

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

Jenner Iván Solís Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –URM.

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

**Equipo Técnico Facilitador:** Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

### Fuente de financiación:

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

### Conflicto de intereses:

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

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:  
DIGEMID-MINSA. Análisis de costo efectividad para pembrolizumab (100mg/ 4mL) concentrado para solución para perfusión, en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo no escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1. Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria N.º 006 - 2022 - LC - medicamentos oncológicos. Lima, mayo de 2022.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

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



## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE ABREVIATURAS.....	4
PRESENTACIÓN .....	5
I. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA .....	5
1.1. Presentación del problema de decisión .....	5
1.2. Perspectiva de la evaluación .....	6
1.3. Horizonte temporal de la evaluación.....	6
1.4. Metodología de evaluación económica.....	6
1.5. Fuente de información para la evidencia clínica .....	6
1.6. Fuente de información para los precios de los medicamentos.....	7
II. ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD.....	7
2.1. Eficacia de los medicamentos bajo evaluación.....	7
2.2. Costo de tratamiento con los medicamentos bajo evaluación.....	8
2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad.....	9
La Razón de Costo Efectividad Incremental.....	9
El plano de costo efectividad.....	9
Aproximación de los resultados por calidad de vida .....	10
III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD .....	11
3.1. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida .....	11
3.2. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI .....	12
3.3. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI .....	14
IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD.....	15
V. EVIDENCIA COMPARADA.....	17
VI. CONCLUSIONES .....	24
VII. LIMITACIONES .....	25
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
IX. ANEXOS.....	28
ANEXO 1: Herramientas para el análisis de costo efectividad en salud.....	28
i. La Ratio de Costo Efectividad Incremental.....	28
ii. El plano de costo efectividad.....	29
iii. Los Beneficios Netos Incrementales .....	30
iv. La Curva de Aceptabilidad .....	32



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

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

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



## TABLA DE ABREVIATURAS

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

## PRESENTACIÓN

En el marco de la Evaluación Tecnología Sanitaria N.º 026-2021, para el medicamento pembrolizumab (100mg/4ml), en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo no escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1 se desarrolla el presente estudio de evaluación económica de tecnología sanitaria, cuyo objetivo principal es ofrecer información relevante como herramienta para la toma de decisión en la asignación eficiente de los recursos disponibles, basada en la mejor evidencia disponible.

### I. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

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

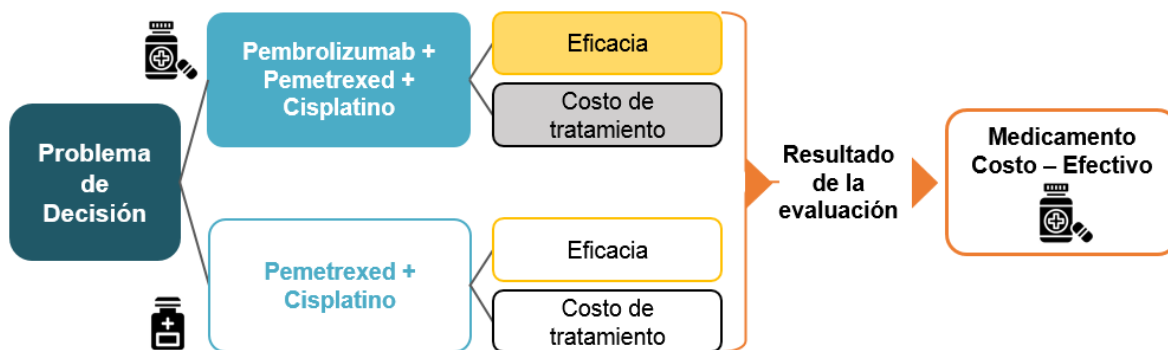
#### 1.1. Presentación del problema de decisión

Se utilizó la pregunta PICO elaborada en la evaluación de tecnología sanitaria N.º 026-2021, para reconocer los elementos a considerar en la evaluación económica.

- (i) **Población objetivo:**  
Paciente adulto con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico de tipo no escamoso, no tratado previamente, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PDL1.
- (ii) **Tecnología sanitaria de interés (Intervención):**  
Pembrolizumab + Pemetrexed y Platino Docetaxel.
- (iii) **Tecnología sanitaria comparadora (Comparador):**  
Pemetrexed + Platino.
- (iv) **Resultado (Outcomes):**  
Sobrevida global (SG).

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

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



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

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

## 1.2. Perspectiva de la evaluación

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

## 1.3. Horizonte temporal de la evaluación

El horizonte temporal a considerar está determinado por el período de tiempo requerido para el cumplimiento de los 35 ciclos con pembrolizumab (aproximadamente 24 meses), 35 ciclos con pemetrexed (aproximadamente 24 meses) y 4 ciclos con cisplatino (aproximadamente 3 meses), estos tres medicamentos relacionados al tratamiento de interés y con respecto al tratamiento de intervención se aplicaron 35 ciclos con el medicamento pemetrexed (aproximadamente 24 meses) y 4 ciclos con cisplatino (aproximadamente 3 semanas), según el ensayo clínico KEYNOTE-189 (2018).

## 1.4. Metodología de evaluación económica

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

## 1.5. Fuente de información para la evidencia clínica

La evidencia de eficacia clínica que se considera en la presente evaluación es de fuente secundaria y proviene del ensayo clínico KEYNOTE-189<sup>1</sup> (2018).

### Descripción del ensayo clínico

El estudio KEYNOTE-189 fue un ensayo clínico de fase III, doble ciego y contó con 616 participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), no escamoso metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o ALK que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1)

<sup>1</sup> Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT02578680

para recibir pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) más pembrolizumab (100mg/4ml cada 3 semanas) como terapia de intervención y como terapia de mantenimiento recibir pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) mas pembrolizumab (100mg/4ml cada 3 semanas). Este ensayo permitió el cambio a la monoterapia con pembrolizumab entre los pacientes del grupo de combinación con placebo que habían verificado la progresión de la enfermedad.

## Resultados del ensayo clínico

Entre las principales medidas de resultados evaluadas por el ensayo se destacan la Sobrevida Global (SG) y la Sobrevida Libre de Progresión (SLP). Respecto a la SG la mediana en el grupo al que se le aplicó pembrolizumab en combinación con placebo fue superior y ascendió 22.0 meses (IC del 95%: 19.5 meses – 25.2 meses), mientras que al grupo al que se le aplicó placebo la mediana de SG fue de 10.7 meses (IC del 95%: 8.7 meses – 13.6 meses). Finalmente, respecto a la mediana de SLP, en el grupo al que se le aplicó pembrolizumab fue de 9.0 meses (IC del 95%: 8.1 meses – 9.9 meses), mientras que en el grupo al que se le aplicó el placebo la mediana fue 4.9 meses (IC del 95%: 4.7 meses – 5.5 meses).

### 1.6. Fuente de información para los precios de los medicamentos

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

**Cuadro 1.** Precios de los medicamentos bajo evaluación.

Medicamentos	Entidad compradora	Año	Tipo de compra	Precio Unitario (S/)	Detalles del precio
<b>Pembrolizumab</b> (420 mg/14 mL)	INEN	2021	Contratación directa	9,004.74	Precio promedio de compras públicas
<b>Cisplatino</b> (50 mg inyectable)	CENARES - INEN - EsSalud	2020 - 2021	Subasta inversa electrónica	27.87	Precio mediano de compras públicas
<b>Pemetrexed</b> (500 inyectable)	INEN - EsSalud	2020 - 2021	Contratación directa	187.02	Precio promedio de compras públicas

Fuente: INEN, CENARES y EsSalud.  
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

## II. ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD

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

### 2.1. Eficacia de los medicamentos bajo evaluación

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

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

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
<b>Pembrolizumab + Cisplatino+ Pemetrexed</b>	Intervención	Supervivencia Global (SG)	22.0 meses (1.8 años)	19.5 meses – 25.2 meses
<b>Pemetrexed + Cisplatino</b>	Comparador	Supervivencia Global (SG)	10.7 meses (0.9 años)	8.7 meses – 13.6 meses

Fuente: Ensayo clínico KEYNOTE-189 (2018).

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

## 2.2. Costo de tratamiento con los medicamentos bajo evaluación

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

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

Alternativas		Posología Recomendada	Número de ciclos	Unidades por ciclo	Total de Medicamentos	Precios (S/)	Costos totales
Intervención	<b>Pembrolizumab 100mg/4mL</b> Concentrado para solución para infusión	200 mg por vía intravenosa o 2mg/kg cada ciclo (cada 3 semanas)	<b>35</b>	2	70	9,004.74	643,757.61
	<b>Cisplatino 50mg inyectable</b>	75 mg/m2 de superficie corporal cada ciclo	<b>4</b>	3	12	27.87	
	<b>Pemetrexed 500mg inyectable</b>	500 mg/m2 de superficie Corporal	<b>35</b>	2	70	187.02	
Comparador	<b>Cisplatino 50mg inyectable*</b>	75 mg/m2 de superficie corporal cada ciclo	<b>4</b>	3	12	27.87	13,425.81
	<b>Pemetrexed 500mg inyectable</b>	500 mg/m2 de superficie Corporal	<b>35</b>	2	70	187.02	
<b>Costo Incremental (Intervención - Comparador)</b>							<b>630,331.80</b>

NOTA:

El costo se estima considerando un paciente adulto de 60 kg de peso, 165 cm de estatura y una superficie corporal de 1,66m2 (Du Bois, D., & Du Bois, E. F., 1989). Así mismo, se contempla un tratamiento de 35 ciclos con Pembrolizumab, 35 ciclos de Pemetrexed y 4 con Cisplatino, en base a las recomendaciones del ensayo clínico KEYNOTE - 189.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

## 2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad

### La Razón de Costo Efectividad Incremental

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

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

Alternativas	Eficacia (SG)	Costos (S/)	Eficacia Incremental (SG)	Costos Incrementales (S/)	Ratio de Costo Efectividad Incremental
<b>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatino</b>	1.8 años	S/ 643,757.61	0.94 años	S/ 630,331.80	<b>669,378.90 (S/ / AVG*)</b>
Pemetrexed + Cisplatino	0.9 años	S/ 13,425.81	-	-	-

(\*) AVG: Años de Vida Ganado.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

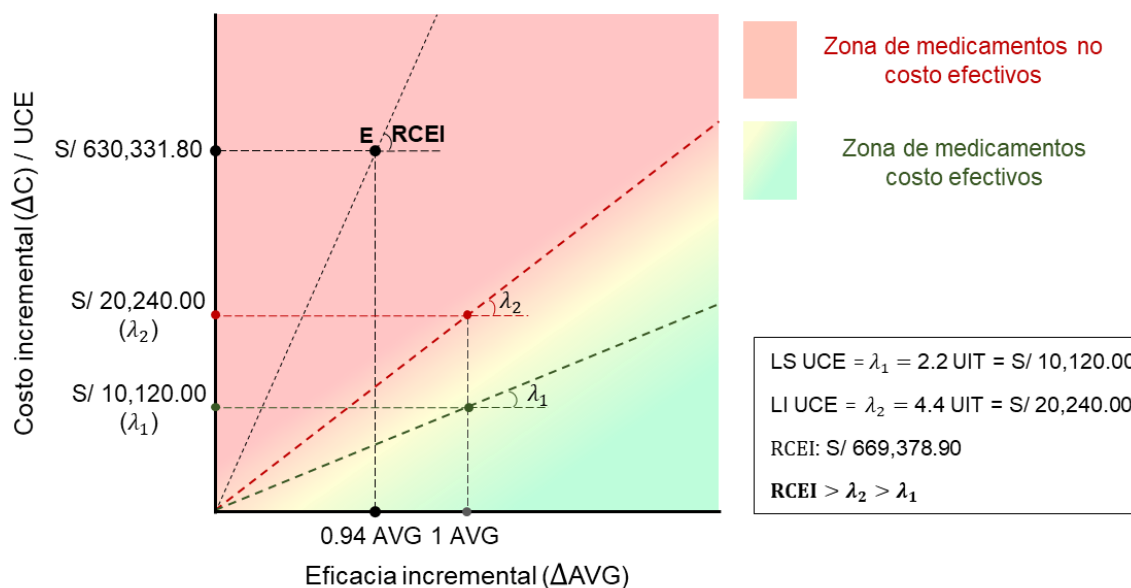
Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico KEYNOTE-189 y considerando los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, el costo incremental por año de vida ganado (AVG) en un paciente, empleando la combinación de tratamiento que incluye pembrolizumab, se estima en S/ 669,378.90.

### El plano de costo efectividad

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

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

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N.º 159-2022-MINSA.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En la figura 2 se observa la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (pembrolizumab en combinación con pemetrexed y cisplatino) y el comparador (pemetrexed y cisplatino) se ubica por encima de los límites definidos por el umbral de costo efectividad. Por lo tanto, según la evaluación realizada con la información de la SG proveniente del ensayo clínico KEYNOTE-189, los costos de tratamiento estimados para cada alternativa y considerando el límite superior del umbral de costo efectividad (S/ 20,240 por AVG), se concluye que el tratamiento con pembrolizumab no presenta evidencia para ser considerado costo efectivo.

### Aproximación de los resultados por calidad de vida

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

En el siguiente cuadro se presenta la aproximación realizada con los estudios de Insinga et al., (2018).

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

Fuente	País	Alternativas	Indicadores		Factor	Comparación
			AVG	AVAC		
Insigna, R., et al (2018)	Estados Unidos	Intervención	3.51	<b>2.84</b>	0.81	1 AVG = 0.81 AVAC
		Comparador	1.78	<b>1.4</b>	0.79	1 AVG = 0.79 AVAC
		Incremental	1.73	<b>1.44</b>	0.83	1 AVG = 0.83 AVAC

Elaboración: Equipo Técnico – DIGEMID.

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

Ahora bien, como se aprecia en el cuadro, una eficacia incremental de un AVG será equivalente a 0.83 AVAC si se emplea como referencia a Insinga et al., (2018). Entonces, a partir de esta referencia se tendrá que la eficacia incremental de 0.94 AVG, obtenida del ensayo clínico KEYNOTE-189, expresada en términos de AVAC será equivalente a 0.78 AVAC. Luego, el costo incremental por AVAC ganado será de S/ 804,184.38.

Entonces, para el caso bajo análisis, una aproximación utilizando indicadores de calidad de vida generaría que la RCEI aumente en 20%, considerando la fuente citada, este hecho pone en evidencia que un ajuste de este tipo podría limitar aún más la posibilidad de que el costo incremental generado por utilizar pembrolizumab pueda ubicarse por debajo del umbral de costo efectividad.

### III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

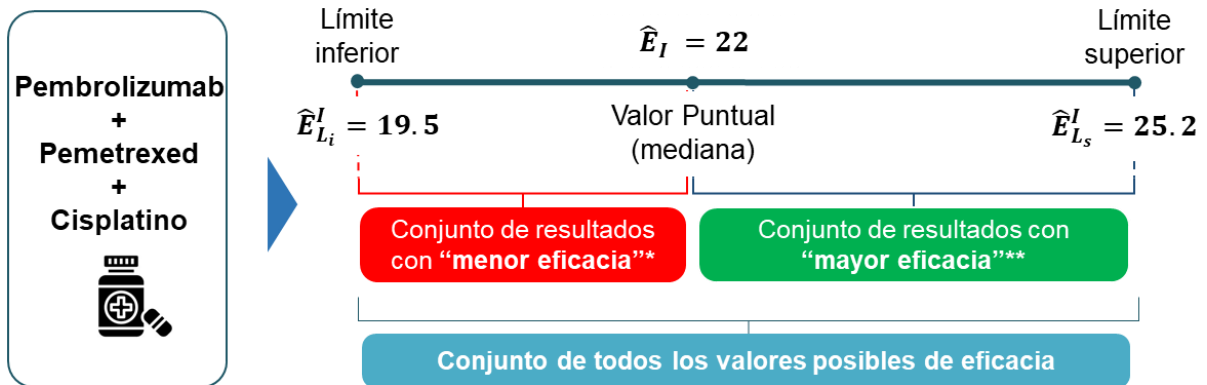
El análisis de sensibilidad que se lleva a cabo se desarrolla desde un enfoque univariado y no paramétrico. Se evalúa la robustez y confiabilidad de los resultados obtenidos en la sección anterior a partir de cambios en los niveles de eficacia del medicamento de interés.

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

Los niveles de eficacia que son empleados en el análisis de sensibilidad fueron recogidos del ensayo clínico KEYNOTE-189. Según este estudio el resultado para la SG del medicamento de interés se encuentra comprendido entre 19.5 meses y 25.2 meses, a un nivel de confianza del 95%, a partir de este rango de posibles resultados se construirán escenarios hipotéticos para la evaluación de la robustez de la RCEI obtenida en la sección anterior.

Como se puede observar en la figura 3, el conjunto de todos los posibles valores de eficacia para el tratamiento con el medicamento de interés estará constituido por dos subconjuntos: el de *menor* y *mayor eficacia*. La delimitación de los elementos que constituyen cada uno de estos subconjuntos está determinado por la posición que guardan respecto al valor puntual utilizado en la obtención de la RCEI inicial (22 meses); así, los de menor eficacia se encontrarán por debajo de dicho valor y los de mayor eficacia por encima (incluido el valor puntual mencionado).

**Figura 3.** Delimitación de los posibles resultados de Sobrevida Global (SG) para el medicamento de interés, basado en el estudio de KEYNOTE-189.



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

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

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

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

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

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

### 3.2. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI

En el siguiente cuadro se presentan las principales estadísticas descriptivas de las simulaciones desarrolladas, se puede observar que el valor promedio de la RCEI en el escenario base (S/ 676,307.92 por AVG) es mayor en 1% a la ratio incremental inicial (cuadro 4); sin embargo, pese a esta aumento se observa que el valor promedio señalado se sigue posicionando por encima del límite superior del umbral (S/ 20,240 por AVG), denotando así la no costo efectividad del medicamento de interés en este escenario.

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

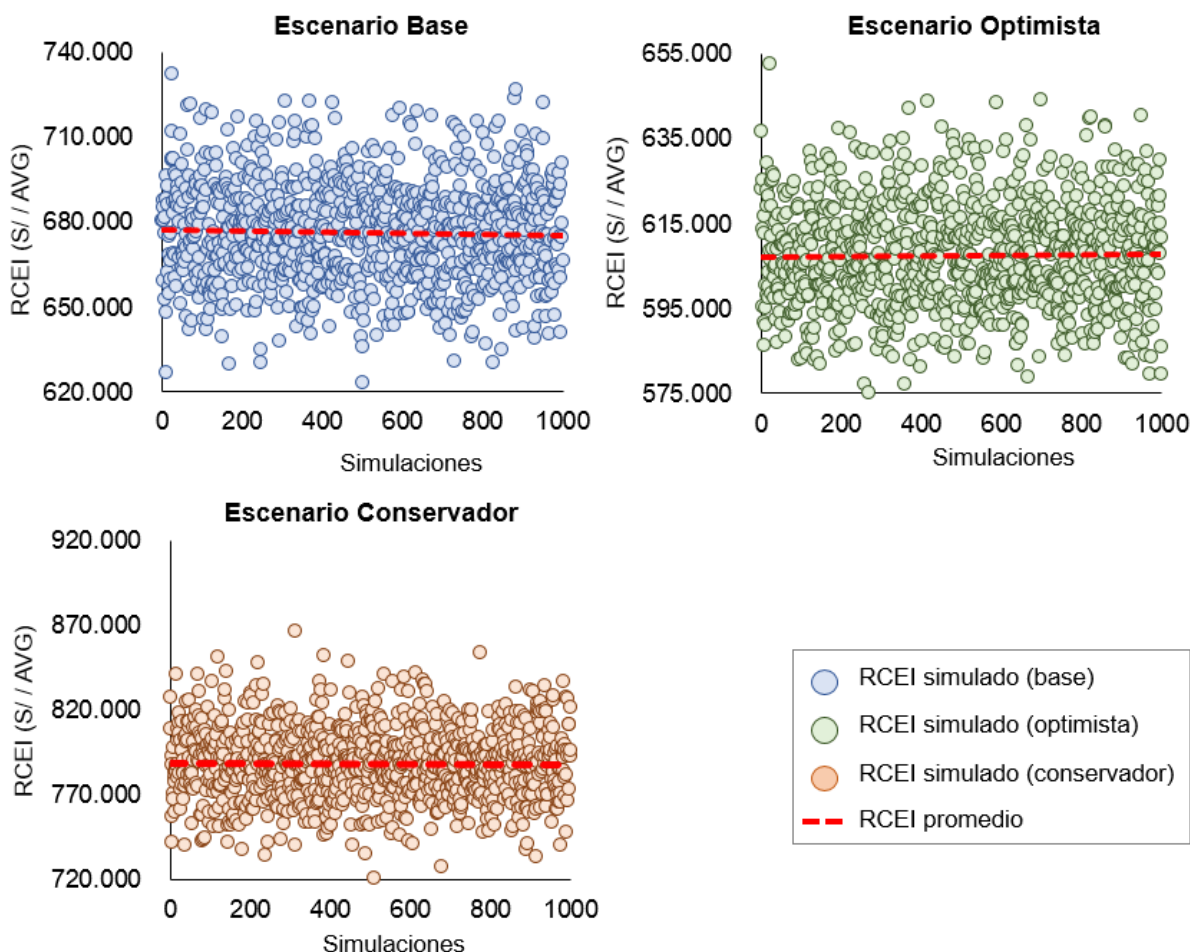
Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
RCEI simulado (S//AVG)		RCEI simulado (S//AVG)		RCEI simulado (S//AVG)	
<b>Mínimo</b>	617,495.70	<b>Mínimo</b>	572,303.68	<b>Mínimo</b>	720,484.77
<b>Máximo</b>	754,602.73	<b>Máximo</b>	652,589.04	<b>Máximo</b>	866,084.42
<b>DE*</b>	18,307.17	<b>DE*</b>	12,552.33	<b>DE*</b>	21,416.77
<b>CV**</b>	2.71%	<b>CV**</b>	2.07%	<b>CV**</b>	2.72%
<b>Mediana</b>	675,598.87	<b>Mediana</b>	606,870.73	<b>Mediana</b>	787,870.56
<b>Promedio</b>	<b>676,307.92</b>	<b>Promedio</b>	<b>607,468.29</b>	<b>Promedio</b>	<b>788,309.86</b>

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

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Por otro lado, realizando una comparación similar con la RCEI promedio del escenario optimista (S/ 607,468.29 por AVG) y conservador (S/ 788,309.86 por AVG), se observa que la primera de ellas es menor en 10% y la otra mayor en 18% a la ratio incremental inicial y, aún con estos cambios, se observa que en ninguno de los escenarios analizados el medicamento es costo efectivo.

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



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

### 3.3. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI

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

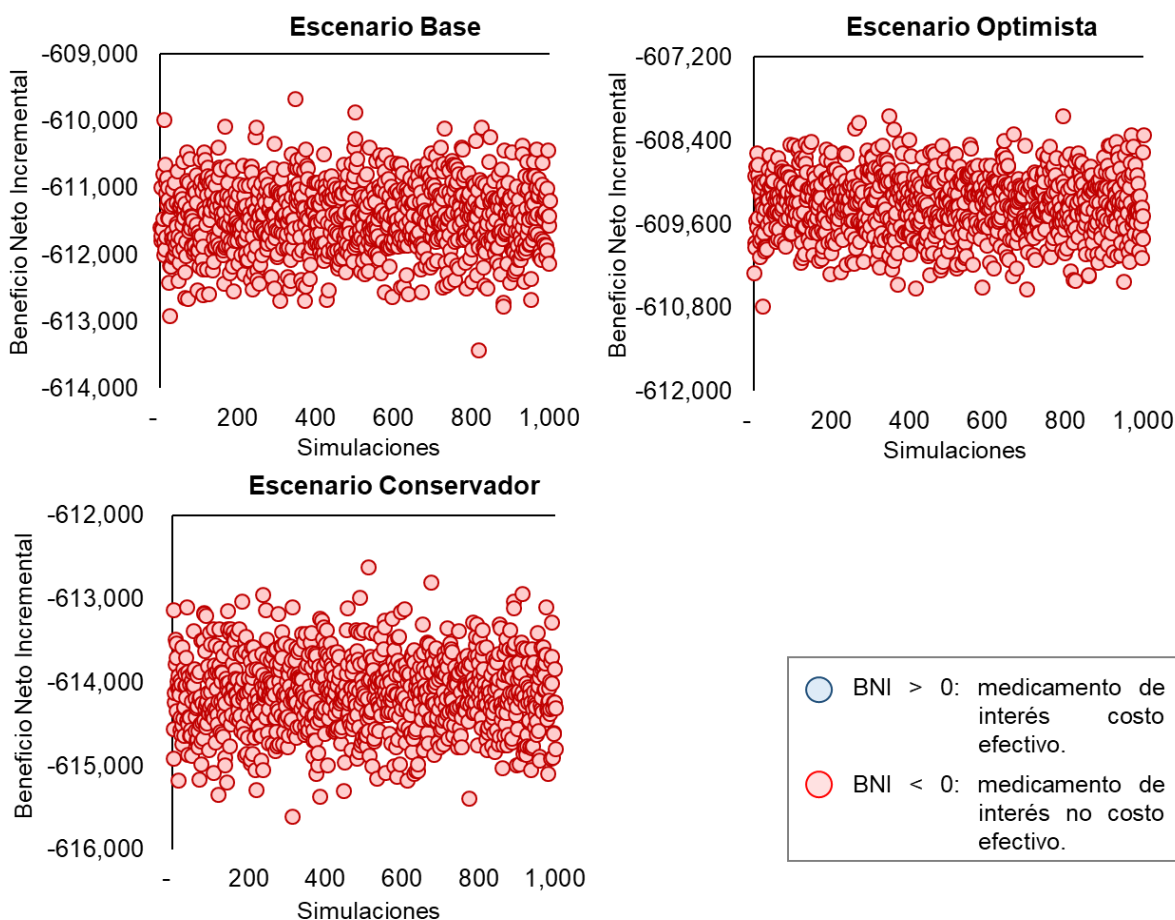
**Cuadro N° 7.** Resumen estadístico de las simulaciones de los BNI

Escenario Base	Escenario Optimista	Escenario Conservador
<b>BNI simulado</b>	<b>BNI simulado</b>	<b>BNI simulado</b>
<b>Mínimo</b> - 613,425.00	<b>Mínimo</b> - 610,782.11	<b>Mínimo</b> - 615,601.23
<b>Máximo</b> - 609,671.06	<b>Máximo</b> - 608,039.59	<b>Máximo</b> - 612,624.39
<b>DE*</b> 509.91	<b>DE*</b> 432.72	<b>DE*</b> 439.15
<b>CV**</b> -0.08%	<b>CV**</b> -0.07%	<b>CV**</b> -0.07%
<b>Mediana</b> - 611,447.94	<b>Mediana</b> - 609,309.34	<b>Mediana</b> - 614,138.89
<b>Promedio</b> - <b>611,453.96</b>	<b>Promedio</b> - <b>609,321.09</b>	<b>Promedio</b> - <b>614,136.01</b>

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

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

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

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

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

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

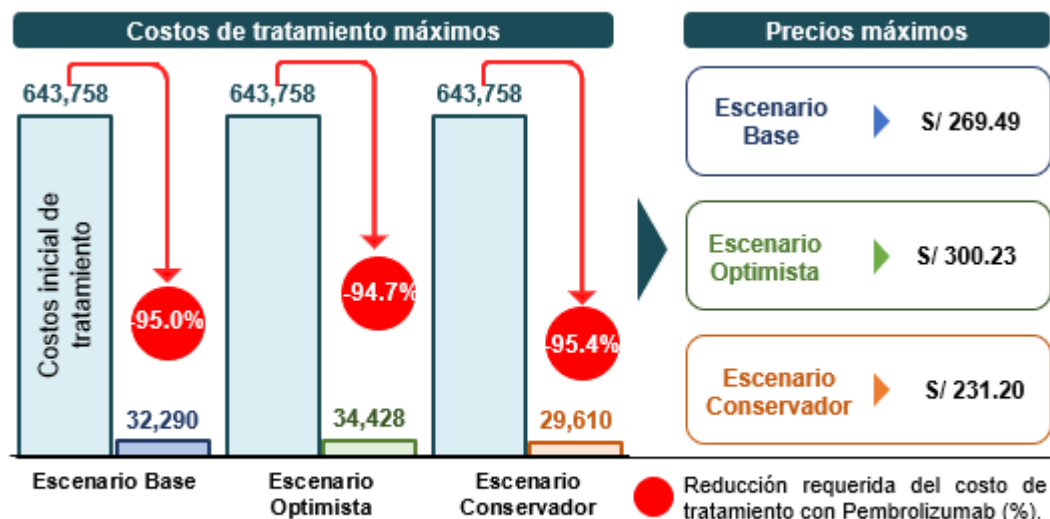
#### IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD

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

##### 4.1. Estimación de costos y precios máximos para pembrolizumab

Los insumos requeridos para estimar los costos y precios máximos son las RCEI obtenidas en cada escenario ( $RCEI_{base} = S/676,307.92$  por AVG;  $RCEI_{optimista} = S/607,468.29$  por AVG y  $RCEI_{conservador} = S/788,309.86$  por AVG), el límite superior del umbral de costo efectividad ( $S/ 20,240$  por AVG) y los costos de tratamiento con cada alternativa. A partir de estos inputs se determinan las condiciones que se deberán cumplir para que el medicamento de interés pueda ser considerado costo efectivo. En la siguiente figura se presentan los resultados.

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



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En la figura 6 se resume la estimación de los costos y precios máximos con los cuales el medicamento de interés podría alcanzar la costo efectividad. En el escenario base se observa que pembrolizumab alcanzaría la costo efectividad siempre que el costo de tratamiento con este fármaco se reduzca en aproximadamente 95.0% y los precios por unidad asciendan a S/ 269.49. Ahora bien, en la medida que el tratamiento con el medicamento de interés pueda garantizar mejores niveles de eficacia, se podría esperar un menor requerimiento en la reducción de los costos y por ende mayores precios (escenario optimista: reducción de costos de 94.7% y precios de S/ 300.03); en cambio, de proporcionarse menores niveles de eficacia se demandarían mayores reducciones y menores precios (escenario conservador: reducción de costos de 95.4% y precio de S/ 231.20).



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

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

## V. EVIDENCIA COMPARADA

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

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

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Pembrolizumab con pemetrexed y quimioterapia con platino para el cáncer de pulmón para células no pequeñas, no escamoso y no tratado previamente</p> <p><b>Autores:</b> NICE (2021).</p> <p><b>País:</b> Inglaterra</p> <p><b>Año:</b> 2021</p> <p><b>Institución:</b> NICE</p>	<p>El objetivo del comité de evaluadores del NICE fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino para el tratamiento de cáncer de pulmón para células no pequeñas, no escamoso, no tratado previamente.</p> <p>En el apartado económico, muestran evidencia acerca del análisis de costo efectividad de pembrolizumab, pemetrexed y quimioterapia.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab Pemetrexed Quimioterapia</p> <p><b>Comparador 1:</b> Pemetrexed Quimioterapia</p> <p><b>Comparador 2:</b> Pemetrexed en monoterapia</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE realizó el análisis de costo efectividad de pembrolizumab, pemetrexed y quimioterapia. Para ello, el comité decidió el uso de dos comparadores, el primero es pemetrexed y quimioterapia (sin consideraciones de la presencia del PD-L1) y el segundo comparador es pembrolizumab como monoterapia para personas quienes expresan tumores de al menos 50% de proporción tumoral PD-L1 (denominado subgrupo alto de PD-L1). En el estudio se señaló que la intervención es considerada costo efectiva.</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE señalaron que los resultados del análisis coste efectividad, para el grupo que utiliza el comparador 1, muestran un RCEI por debajo de los £ 50,000 por años de vida ajustados por calidad (AVAC). En el análisis indican que los resultados exactos no pueden ser reportados por temas de confidencialidad.</p> <p>En el subgrupo que utiliza pembrolizumab como monoterapia el RCEI se encontró entre £20,000 y £30,000 por AVAC.</p> <p>(*) £ 1.00 (libra esterlina) = S/ 5.34 (valor referencial 2021)</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE concluyó que el tratamiento de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia es considerado costo efectiva y es recomendada como opción de tratamiento y por lo que se puede hacer uso del NHS.</p>



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

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

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Pembrolizumab (Keytruda) para cáncer de pulmón con células no pequeñas y no escamosas</p> <p><b>Autores:</b> CADTH (2019)</p> <p><b>País:</b> Canadá</p> <p><b>Año:</b> 2019</p> <p><b>Institución:</b> CADTH</p>	<p>El objetivo de los autores fue realizar a un análisis económico de la tecnología sanitaria de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino para tratamiento de cáncer con metástasis, no escamoso y sin la aplicación de un tratamiento previo.</p> <p>En el documento se menciona que el tipo de análisis a utilizarse será el análisis costo efectividad y el análisis costo utilidad.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab Carboplatino Pemetrexed</p> <p><b>Comparador:</b> Carboplatino Pemetrexed</p>	<p>Costo Efectividad</p> <p>Costo Utilidad</p>	<p>Los autores realizaron el análisis de costo efectividad y costo utilidad utilizando un modelo de supervivencia particionado.</p> <p>La comparación se realizó entre el pembrolizumab, carboplatino o cisplatino con pemetrexed y carboplatino o cisplatino con pemetrexed.</p> <p>Los datos clínicos considerados fueron obtenidos del ensayo clínico KN189.</p>	<p>Los autores señalaron que la evaluación económica de pembrolizumab en combinación con carboplatino (quimioterapia) y el pemetrexed. El estudio evidenció costos incrementales de \$104,117 y un RCEI de \$132,760 por AVAC.</p> <p>Al desarrollar un análisis de sensibilidad el valor del RCEI se ubicaría en el intervalo de \$194,242/AVAC y \$196,477/AVAC. Durante la aplicación se pueden generar costos extra en el valor del pembrolizumab está entre \$113,496 y \$139,784. El factor que tuvo más influencia en el costo es la duración del tratamiento.</p> <p>El efecto clínico extra que se genera por el uso de pembrolizumab se ubicaría entre el intervalo de 0.58 AVAC y 0.72 AVAC. Se observó que los beneficios clínicos comenzaron a disminuir en un período de 2 años.</p> <p>(*) \$ 1.00 (dólar canadiense) = S/ 2.52 (valor referencial 2019)</p>	<p>Los autores señalaron que pembrolizumab en combinación con el pemetrexed y la quimioterapia con platino comparado con el pemetrexed y quimioterapia con platino, podría ser considerado no costo efectivo para pacientes de cáncer con metástasis, no escamoso, que no albergan aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK y sin la aplicación de un tratamiento previo.</p> <p>El estudio también destaca que el impacto presupuestario de la intervención puede ser subestimada y sustancial. Por lo que debería darse una reducción sustancial del precio del fármaco.</p>





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

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

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Pembrolizumab más quimioterapia: Primera línea de cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso metastásico</p> <p><b>Autores:</b> GHEMA - SAFH</p> <p><b>País:</b> España</p> <p><b>Año:</b> 2019</p> <p><b>Institución:</b> GHEMA - SAFH</p>	Realizar un análisis costo efectividad entre el tratamiento con pembrolizumab	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab + Pemetrexed + Platino</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo + Platino + Pemetrexed</p>	Costo Efectividad	Se realiza un análisis coste efectividad, utilizando los ensayos clínicos de KEYNOTE-189 en el que se presenta la mediana de la SG y el análisis coste utilidad utilizando información de Insinga R., et al (2018).	<p>Según los datos del ensayo clínico KEYNOTE-189, el costo incremental fue de 48,568.5€ y la eficacia incremental de 11,3 meses. Siendo el RCEI de 51,668.62€/año de vida ganado. En el estudio a falta de información de otras variables se considera el porcentaje estimado de supervivientes a los 12 meses para medir los efectos del fármaco.</p> <p>Con el objeto de medir el costo utilidad se utilizaron los datos publicados por Insinga R., et al (2018), y también para la actualización de estos. Obtuvieron RCEI de 33,728.125€ y 61,479.11€ por AVAC, respectivamente.</p> <p>(*) € 1.00 (euro) = S/ 3.74 (valor referencial 2019)</p>	<p>En el estudio concluyen que si se toma como valor del RCEI de 33,728€/AVAC este dato superaría el umbral de 21,000€/AVAC, además de ser un tratamiento de alto impacto presupuestario, por lo que la recomendación inicial sería de una reducción de precio de hasta que el RCEI esté por debajo del umbral. Esta reducción es calculada siendo de 30.240€ el tratamiento completo, y 601.36€ por unidad de envase.</p> <p>Finalmente, se indica que este fármaco se incluye en la Guía Farmacoterapéutica de España.</p>

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Análisis costo efectividad del pembrolizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico no tratado previamente en los EE. UU.</p> <p><b>Autores:</b> Zen, X. et al (2019).</p> <p><b>País:</b> EE. UU.</p> <p><b>Año:</b> 2019</p> <p><b>Documento de Investigación:</b> BMJ Open</p>	<p>Realizar una evaluación costo efectividad de pembrolizumab combinado con la quimioterapia en primera línea de pacientes con cáncer con metástasis en células desde las perspectivas del pagador en los EE. UU.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab Quimioterapia</p> <p><b>Comparador:</b> Quimioterapia</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Se realiza el análisis de costo efectividad, utilizando el modelo de Markov desde la perspectiva del pagador.</p> <p>Se estimaron los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC). La estimación de costos fue obtenida de Medicare 2018. La información para la medición de los efectos proviene de una cohorte hipotética de pacientes de EE. UU.</p>	<p>Los resultados muestran que el pembrolizumab en combinación con la quimioterapia proveen un AVAC adicional de 0.78 a un costo incremental de \$151,409, resultando en un RCEI de \$194,372/AVAC. Así mismo, en todos los escenarios de análisis de sensibilidad el RCEI generado por el pembrolizumab en combinación con la quimioterapia fue mayor a \$149,680/AVAC en todos los casos de análisis univariado y probabilístico.</p> <p>(*) \$ 1.00 (dólar americano) = S/ 3.34 (valor referencial 2019)</p>	<p>El pembrolizumab en combinación con la quimioterapia proporcionan un beneficio incremental bajo a un alto incremento del costo por AVAC para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico no tratado previamente</p>



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

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

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Costo efectividad del pembrolizumab en combinación con la quimioterapia en la primera línea de tratamiento para el cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas en los EE. UU.</p> <p><b>Autores:</b> Insinga, R.P. et al (2018)</p> <p><b>País:</b> EE. UU.</p> <p><b>Año:</b> 2018</p> <p><b>Documento de Investigación:</b> Journal of Medical Economics.</p>	Realizar un análisis costo efectividad del pembrolizumab en combinación con platino y pemetrexed para pacientes de los EE. UU con cáncer no escamoso, de células no pequeñas, metastásico.	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab Carboplatino/cisplatino Pemetrexed</p> <p><b>Comparador:</b> Quimioterapia</p>	Costo Efectividad	<p>Se realiza el análisis de costo efectividad a través de un modelo de análisis de supervivencia particionado. Se consideró un horizonte temporal de 20 años.</p> <p>Para este análisis la evidencia clínica fue recogida del ensayo KEYNOTE-189.</p>	<p>En la población donde se aplicó el pembrolizumab la esperanza de vida se incrementó en alrededor 2.04 años con respecto a la población donde se aplicó solo la quimioterapia (3.96 vs. 1.92).</p> <p>Con respecto a los resultados del análisis de costo efectividad, se obtuvo una ratio incremental de \$104,823/AVAC (\$87,242/AVG).</p> <p>(* ) \$ 1.00 (dólar americano) = S/ 3.29 (valor referencial 2018)</p>	<p>Se evidencia que la inclusión del pembrolizumab a la quimioterapia extiende la vida de los pacientes a los que se les aplicó.</p> <p>Con respecto al valor del RCEI este varía según el subgrupo y el comparador. Además, se observa que el pembrolizumab en combinación con la quimioterapia produce valores de RCEI cercanas, o en algunos casos muy por debajo del umbral de 3 veces el PBI per cápita de EE. UU. \$180,000/AVAC, considerado por lo tanto un tratamiento costo efectivo de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas en los EE. UU.</p>



PERÚ

Ministerio  
de SaludViceministerio  
de Salud PúblicaDirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

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

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Análisis costo efectividad del Pembrolizumab más el Pemetrexed and Platino versus la quimioterapia sola en tratamientos de primera línea en cáncer con células no pequeñas, y en metástasis.</p> <p><b>Autores:</b> Cai, Y. et al (2018).</p> <p><b>País:</b> China</p> <p><b>Año:</b> 2018</p> <p><b>Documento de Investigación:</b> Frontiers in Oncology</p>	Realizar una evaluación de los resultados económicos del pembrolizumab en combinación con el pemetrexed y el platino versus la quimioterapia sola, basado en el mecanismo de precios de PAP.	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab Pemetrexed Platino</p> <p><b>Comparador:</b> Quimioterapia</p>	Costo Efectividad	<p>Se realizan modelos de supervivencia particionados con la finalidad de calcular los RCEI.</p> <p>La información para el cálculo de la efectividad se obtuvo del ensayo clínico KEYNOTE 189. Los datos de los costos y la utilidad se obtuvieron de las publicaciones ya realizadas. El mecanismo de precio de la PAP se fijó en cada ciclo en el modelo de supervivencia particionado, utilizando información de SLP. Además, también se llevaron a cabo análisis de sensibilidad deterministas y probabilísticos.</p>	<p>El RCEI en el grupo del pembrolizumab versus el grupo en el que solo se aplicó la quimioterapia fue de \$65,272AVAC, excediendo el umbral de 3 PBI per cápita en China (\$33,581.22).</p> <p>El análisis de sensibilidad indica que el precio de los fármacos combinados con pembrolizumab son uno de los principales factores que influyen en el valor del RCEI.</p> <p>(*) \$ 1.00 (dólar americano) = S/ 3.29 (valor referencial 2018)</p>	Debido a los valores del RCEI ubicados por encima del umbral de 3 PBI de China, se concluye que el fármaco no logra ser costo efectivo para el caso de China.





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

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

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Costo efectividad del pembrolizumab más quimioterapia versus monoterapia de pembrolizumab en cáncer de células no pequeñas, escamoso y no escamoso en metástasis para pacientes con PD-L1≥50%.</p> <p><b>Autores:</b> Liu, Q. et al (2022).</p> <p><b>País:</b> China</p> <p><b>Año:</b> 2022</p> <p><b>Documento de Investigación:</b> Frontiers in Oncology</p>	<p>Comparar el valor de la ratio costo efectividad de la combinación de pembrolizumab con la quimioterapia versus la ratio calculada en la aplicación de la monoterapia de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de cáncer con células no pequeñas, escamosa y no escamosa, en metástasis con PD-L1 ≥ 50%</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab Quimioterapia</p> <p><b>Comparador:</b> Pembrolizumab</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Se realiza el análisis de costo efectividad, utilizando el modelo de Markov para comparar los costos de salud y los resultados asociados a la primera línea de aplicación del pembrolizumab y la quimioterapia en un horizonte de 20 años.</p> <p>En el estudio se consideran tres estados: supervivencia libre de progresión, enfermedad progresiva y muerte. A su vez, el estado libre de progresión se separó en dos sub-estados: el primero relacionado a cuando el paciente recibía el tratamiento de primera línea y el segundo sub-estado con la interrupción del tratamiento.</p>	<p>En el caso del cáncer no escamoso, la aplicación del pembrolizumab más quimioterapia aumentó la esperanza de vida, los valores fueron de 3.24 AVAC en la intervención con respecto a 2.16 AVAC en el comparador. Sobre los costos estos fueron de \$341,237 frente a \$159,055, respectivamente. Obteniéndose un RCEI de \$169,335/AVAC.</p> <p>(*) \$ 1.00 (dólar americano) = S/ 3.88 (valor referencial 2022)</p>	<p>Los investigadores concluyen que pembrolizumab en combinación con la quimioterapia no es costo efectiva.</p>

Elaborado: Equipo Técnico – DIGEMID.





## VI. CONCLUSIONES

El análisis de costo efectividad desarrollado para pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y cisplatino para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo no escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico KEYNOTE – 189 y los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 676,307.02 y, comparándolo con el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG), se observa que el medicamento no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en ningún escenario (base, optimista y conservador) el medicamento presenta evidencia de ser costo efectivo.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que pembrolizumab podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en promedio 95%, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad. Por otro lado, de la revisión de la evidencia comparada de evaluaciones económicas realizadas al tratamiento con pembrolizumab, se observa que las ratios incrementales obtenidas en países como Canadá y China superan ampliamente el umbral de costo efectividad nacional y la recomendación generalizada es no considerar a esta alternativa como un medicamento costo efectivo.

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



## VII. LIMITACIONES

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

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



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Black W. C. (1990). The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 10(3), 212–214. <https://doi.org/10.1177/0272989X9001000308>
- Briggs, A. H., Claxton, K., & Sculpher, M. J. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press. ISBN 0-19-852662-8
- Cai, Y., Hui, W., Zhu, M., Zhang, M., Gao, Z., & Wu, H. (2021). Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum *Versus* Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Reconstruction of Partitioned Survival Model Based on Time Dependent Pricing Mechanism of Patient Assistance Program. *Frontiers in oncology*, 11, 768035. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.768035>
- CADTH (2019). Keytruda for Non-Squamous NSCLC. Disponible en: <https://www.cadth.ca/keytruda-non-squamous-nsclc-details>. Acceso junio 2019.
- Du Bois, D., & Du Bois, E. F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 5(5), 303–313.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. (4th ed.) Oxford: Oxford University Press.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L., & Wordsworth, S. (2010). *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare (Vol. 3)*. OUP Oxford.
- Insinga, R. P., Vanness, D. J., Feliciano, J. L., Vandormael, K., Traore, S., & Burke, T. (2018). Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *Journal of medical economics*, 21(12), 1191–1205. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1521416>
- Liu, Q., Zhou, Z., Luo, X., Yi, L., Peng, L., Wan, X., Tan, C., & Zeng, X. (2022). Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Monotherapy in Metastatic Non-Squamous and Squamous NSCLC Patients With PD-L1 Expression  $\geq 50$ . *Frontiers in pharmacology*, 12, 803626. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.803626>
- Neumann, P. J., Anderson, J. E., Panzer, A. D., Pope, E. F., D'Cruz, B. N., Kim, D. D., & Cohen, J. T. (2018). Comparing the cost-per-QALYs gained and cost-per-DALYs averted literatures. *Gates open research*, 2, 5. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12786.2>
- NICE (2021). Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA683]; 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683>. Acceso marzo 2021.



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

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

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

Zeng, X., Wan, X., Peng, L., Peng, Y., Ma, F., Liu, Q., & Tan, C. (2019). Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA. *BMJ open*, 9(12), e031019. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031019>

## IX. ANEXOS

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

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

#### i. La Ratio de Costo Efectividad Incremental

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

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

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

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

$$(2) \frac{\Delta C}{\Delta R} < \lambda, \quad \text{si: } \Delta R > 0$$

Así también, se puede definir alternativamente la siguiente condición:

$$(3) \frac{\Delta C}{\Delta R} > \lambda, \quad \text{si: } \Delta R < 0$$

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

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

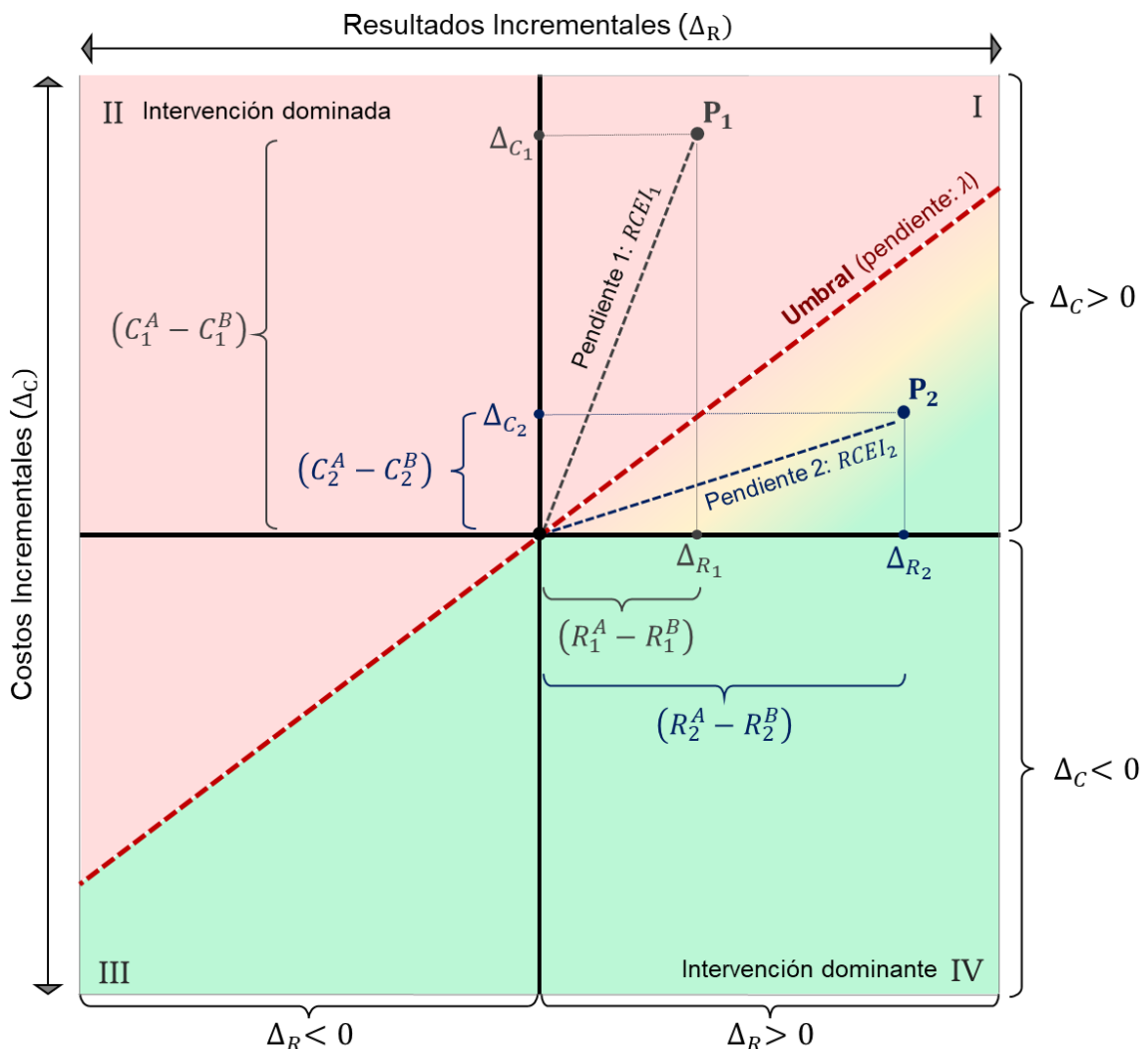
$$(4) \text{ RCEM} = \frac{\text{Costos Incrementales}}{\text{Resultados Incrementales}} = \frac{\Delta \text{Costos}}{\Delta \text{Resultados}} = \frac{(C_A - 0)}{(R_A - 0)} = \frac{C_A}{R_A}$$

## ii. El plano de costo efectividad

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

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

Figura A1. El plano de costo efectividad.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

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

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

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

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

### iii. Los Beneficios Netos Incrementales

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

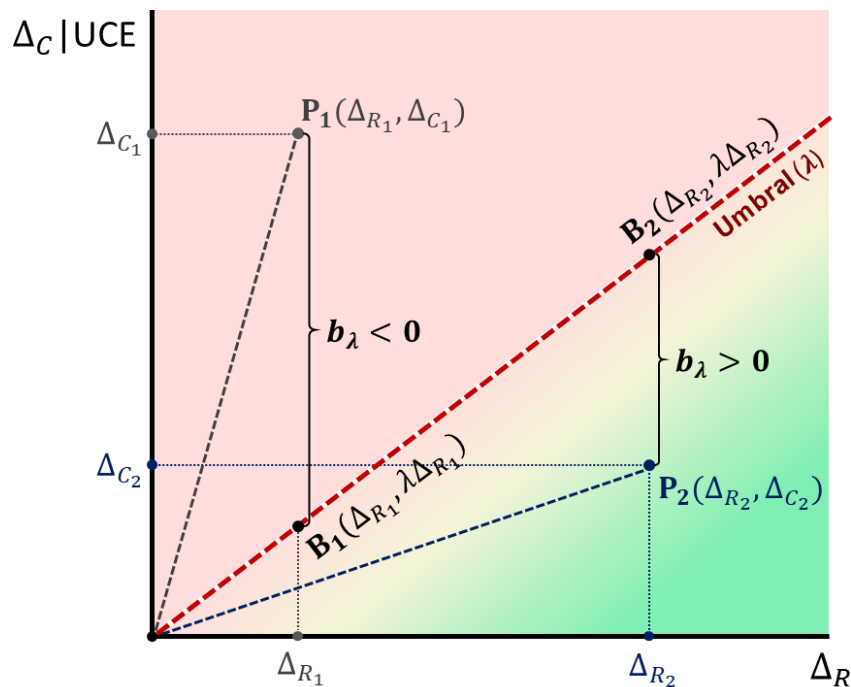
$$(5) \quad BNI = b_\lambda \equiv \Delta_R \lambda - \Delta_C$$

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

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

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

**Figura A2.** Representación de los beneficios netos incrementales.



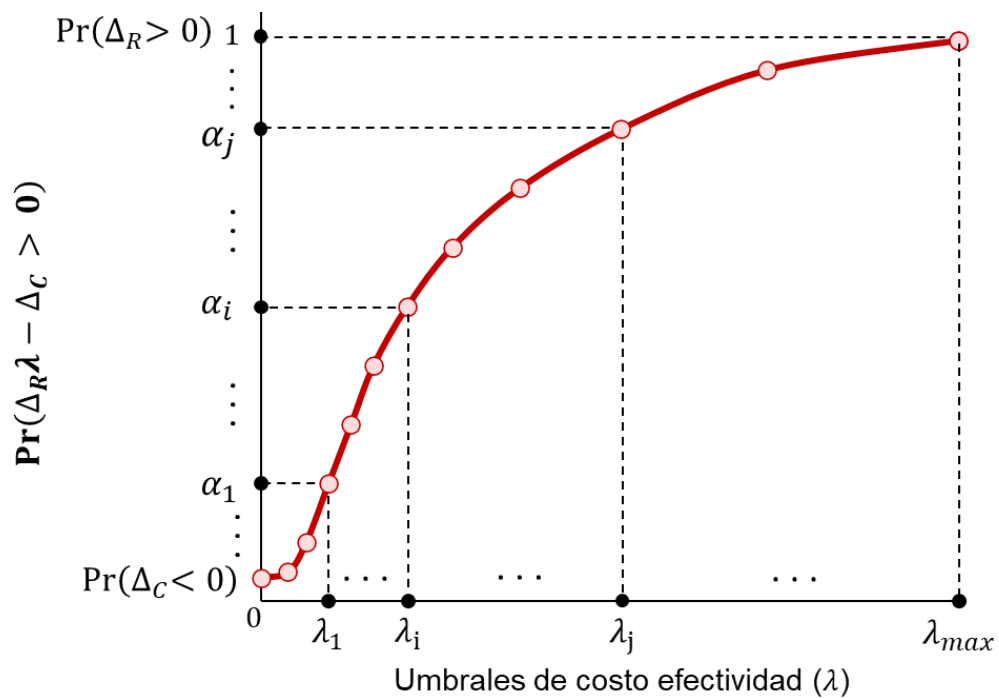
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

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

#### iv. La Curva de Aceptabilidad

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

**Figura A3.** Representación de la curva de aceptabilidad



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Como se observa en la figura, esta curva permite determinar diferentes niveles de probabilidad según el nivel de umbral con el que se cuente, por ejemplo, para un umbral  $\lambda_1$  se tendrá que  $b_{\lambda_1} > 0$  con una probabilidad de  $\alpha_1$ ; es decir, la probabilidad de que la intervención de interés sea costo efectiva asciende a  $\alpha_1$ . Así, en la medida que el umbral tienda a un  $\lambda_{max}$ , entonces, la probabilidad de tener un  $b_\lambda$  mayor a cero ( $Pr(\Delta_R \lambda - \Delta_C > 0)$ ) tenderá a uno. Por lo tanto, la curva de aceptabilidad refleja que, a mayor  $\lambda$ , mayor será la probabilidad de que el medicamento de interés sea costo efectiva.