



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-2022-LC- MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS:

Análisis de costo efectividad para Atezolizumab y Pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK y cuyos tumores expresen PD-L1  $\geq$  50%.

Lima, marzo 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 Solis 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 atezolizumab y pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK y cuyos tumores expresen PD-L1  $\geq$  50%. Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria N.º 003 - 2022 - LC - medicamentos oncológicos. Lima, marzo 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.....	8
2.1. Eficacia de los medicamentos bajo evaluación.....	8
2.2. Costo de tratamiento con los medicamentos bajo evaluación.....	8
2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad.....	10
La Razón de Costo Efectividad Incremental para pembrolizumab.....	10
El plano de costo efectividad para pembrolizumab .....	10
Aproximación de los resultados por calidad de vida.....	11
La Razón de Costo Efectividad Incremental para atezolizumab.....	12
El plano de costo efectividad para pembrolizumab .....	12
III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD .....	13
3.1. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida.....	13
3.2. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI .....	14
3.3. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI .....	15
IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD.....	16
V. EVIDENCIA COMPARADA.....	18
VI. CONCLUSIONES .....	25
VII. LIMITACIONES .....	26
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
IX. ANEXOS.....	29
ANEXO 1: Herramientas para el análisis de costo efectividad en salud.....	29
i. La Ratio de Costo Efectividad Incremental.....	29
ii. El plano de costo efectividad.....	30
iii. Los Beneficios Netos Incrementales .....	31
iv. La Curva de Aceptabilidad .....	33



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 de Tecnología Sanitaria N.º 010-2022, para los medicamentos pembrolizumab (100mg/4ml) y atezolizumab (12000mg/20ml) para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , 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 010-2022, para reconocer los elementos a considerar en la evaluación económica.

**(i) Población objetivo:**

Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ .

**(ii) Tecnología sanitaria de interés (Intervención):**

Pembrolizumab o atezolizumab.

**(iii) Tecnología sanitaria comparadora (Comparador):**

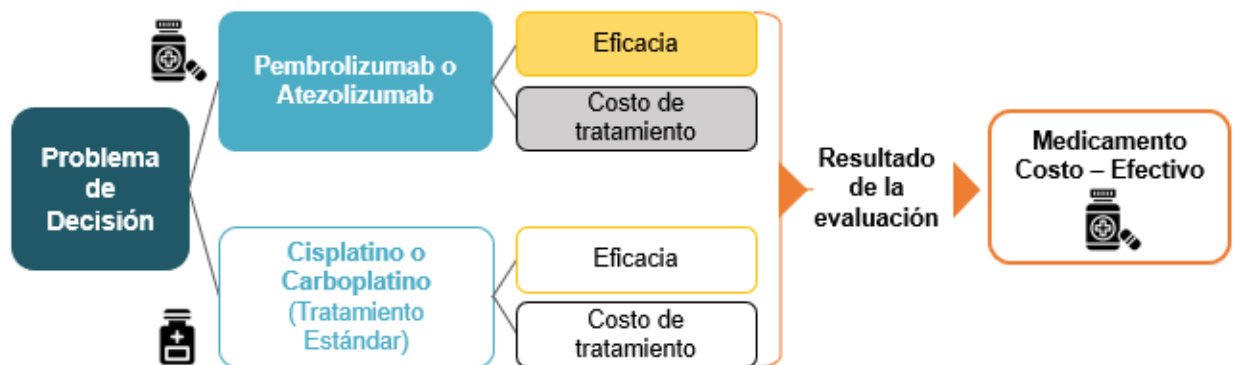
Cisplatino o carboplatino asociado a taxanos.

**(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 las tecnologías 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 alternativa 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 del tratamiento recomendado con la terapia de interés pembrolizumab (aproximadamente 24 meses), y 6 ciclos con la terapia comparadora quimioterapia (aproximadamente 12 meses), según el ensayo clínico KEYNOTE-024 (Reck et al., 2021). Para el caso de análisis que incluye atezolizumab el periodo de tiempo es el requerido para el cumplimiento de 35 ciclos (aproximadamente 24 meses), y 6 ciclos con la terapia comparadora quimioterapia (aproximadamente 12 meses), según el ensayo clínico IMpower110 (Herbst et al., 2020).

## 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-024<sup>1</sup> (Reck et al., 2020).

### Descripción del ensayo clínico

El estudio KEYNOTE-024 fue un ensayo clínico de fase III, controlado aleatorizado, abierto y contó con 305 participantes (154 a pembrolizumab y 151 a quimioterapia) con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico no tratado previamente sin expresión de

<sup>1</sup> Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT02142738

anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , los cuales fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir pembrolizumab (200 mg una vez cada 3 semanas hasta 35 ciclos) o quimioterapia basada en platino, durante la fase del estudio. El tratamiento finalizó cuando el investigador evaluó la progresión de la enfermedad, la toxicidad inmanejable o la terminación del estudio.

## 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, fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La mediana de SG fue de 26,3 meses (IC del 95 %: 18.3 meses – 40.4 meses) para pembrolizumab y de 13,4 meses (9,4 meses - 18,3 meses) para la quimioterapia (HR, 0,62; IC del 95 %, 0,48 a 0,81).

### 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> (100mg/4mL)	INEN	2021	Contratación directa	9,004.74	Precio promedio de compras públicas
<b>Atezolizumab</b> (1200mg/20ml)	FOSFAP	2020 -	Contratación directa	21,240.0	Precio promedio de compras públicas
<b>Carboplatino</b> (150mg polvo liofilizado inyectable)	CENARES -	2020 -	Subasta Inversa Electrónica - Contratación Directa	25.42	Precio mediano de las compras públicas
<b>Carboplatino</b> (450mg polvo liofilizado inyectable)	CENARES -	2020 -	Subasta Inversa Electrónica - Contratación Directa	66.60	Precio mediano de las compras públicas
<b>Paclitaxel</b> (300mg inyectable)	CENARES -	2020 -	Subasta Inversa Electrónica - Contratación Directa	170.00	Precio mediano de las compras públicas
<b>Cisplatino</b> (50mg inyectable)	INEN -	2020 -	Subasta Inversa Electrónica	27.87	Precio mediano de las compras públicas
<b>Pemetrexed</b> (500mg inyectable)	INEN -	2020 -	Contratación directa - Subasta Inversa Electrónica	187.02	Precio promedio de las compras públicas

Fuente: SEACE, INEN, FOSFAP, 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 pembrolizumab

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la Eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
Pembrolizumab	Intervención	Supervivencia Global (SG)	26.3 meses (2.19 años)	[18.3 meses - 40.4 meses]
Tratamiento Estándar*	Comparador	Supervivencia Global (SG)	13.4 meses (1.12 años)	[9.4 meses – 18.3 meses]

(\*) Comparador 1: Carboplatino + Paclitaxel. Comparador 2: Cisplatino + Pemetrexed.

Fuente: Ensayo clínico KEYNOTE-024.

Elaboración: Equipo Técnico – DIGEMID.

**Cuadro 3.** Evidencia de eficacia para atezolizumab

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la Eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
Atezolizumab	Intervención	Supervivencia Global (SG)	20.2 meses (1.68 años)	-
Tratamiento Estándar*	Comparador	Supervivencia Global (SG)	13.1 meses (1.09 años)	-

(\*) Alternativa 1: Carboplatino + Paclitaxel. Alternativa 2: Cisplatino + Pemetrexed.

Fuente: Ensayo clínico IMpower110.

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.

#### Costeo del tratamiento con pembrolizumab

**Cuadro 4.** 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)	35	2	70	9,004.72	630,331.80



Comparador 1	<b>Carboplatino</b> 150mg polvo liofilizado inyectable	AUC 5-6 mg/mL/min (750 mg)	6	2	12	25.42	2,744.61
	450mg polvo liofilizado inyectable			1	6	66.60	
	<b>Paclitaxel</b> 300mg inyectable	200mg/m2 cada ciclo		2	12	170.00	
Comparador 2	<b>Cisplatino</b> 50mg inyectable	75 mg/m2 de superficie corporal cada ciclo	6	3	18	27.87	2,745.82
	<b>Pemetrexed</b> 500mg inyectable	500 mg/m2 de superficie Corporal		2	12	187.02	
<b>Costo Incremental (Intervención - Comparador promedio)</b>							<b>627,586.59</b>

## NOTA:

El costo se estima considerando un paciente adulto de 60 kg de peso, 165 cm de estatura y una superficie corporal de 1,66m<sup>2</sup> (Du Bois, D., & Du Bois, E. F., 1989). Así mismo, se contempla un tratamiento de 35 ciclos para el medicamento de interés y 6 ciclos para el comparador en base al número de ciclos promedio a los que estuvieron expuestos los pacientes en el ensayo clínico de KEYNOTE-024.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

### Costeo del tratamiento con atezolizumab.

#### Cuadro 5. Costos de tratamiento para cada alternativa bajo evaluación.

Alternativas	Posología Recomendada	Número de ciclos	Unidades por ciclo	Total de Medicamentos	Precios (S/)	Costos totales	
<b>Intervención</b>	<b>Atezolizumab 1200mg/20mL</b> solución concentrada para infusión	1200mg el primer día de cada ciclo ( 3 semanas)	35	1	35	21,240.00	743,400.00
Comparador 1	<b>Carboplatino</b> 150mg polvo liofilizado inyectable	AUC 5-6 mg/mL/min (750 mg)	6	2	12	25.42	2,744.61
	450mg polvo liofilizado inyectable			1	6	66.60	
	<b>Paclitaxel</b> 300mg inyectable	200mg/m2 cada ciclo		2	12	170.00	
Comparador 2	<b>Cisplatino</b> 50mg inyectable	75 mg/m2 de superficie corporal cada ciclo	6	3	18	27.87	2,745.82
	<b>Pemetrexed</b> 500mg inyectable	500 mg/m2 de superficie Corporal		2	12	187.02	
<b>Costo Incremental (Intervención - Comparador promedio)</b>							<b>740,654.79</b>

## NOTA:

El costo se estima considerando un paciente adulto de 60 kg de peso, 165 cm de estatura y una superficie corporal de 1,66m<sup>2</sup> (Du Bois, D., & Du Bois, E. F., 1989). Así mismo, se contempla un tratamiento de 35 ciclos para el medicamento de interés y 6 ciclos para el comparador en base al número de ciclos promedio a los que estuvieron expuestos los pacientes en el ensayo clínico de IMpower110.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

### 2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad

#### La Razón de Costo Efectividad Incremental para pembrolizumab.

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

**Cuadro 6.** Resultados de la Ratio de Costo Efectividad Incremental para pembrolizumab

Alternativas	Eficacia (SG)	Costos (S/)	Eficacia Incremental (SG)	Costos Incrementales (S/)	Ratio de Costo Efectividad Incremental
<b>Pembrolizumab</b>	2.2 años	S/ 630,331.80	1.08 años	S/ 627,586.59	<b>583,801.48 (S/ / AVG*)</b>
Tratamiento Estándar	1.1 años	S/ 2,745.21	-	-	-

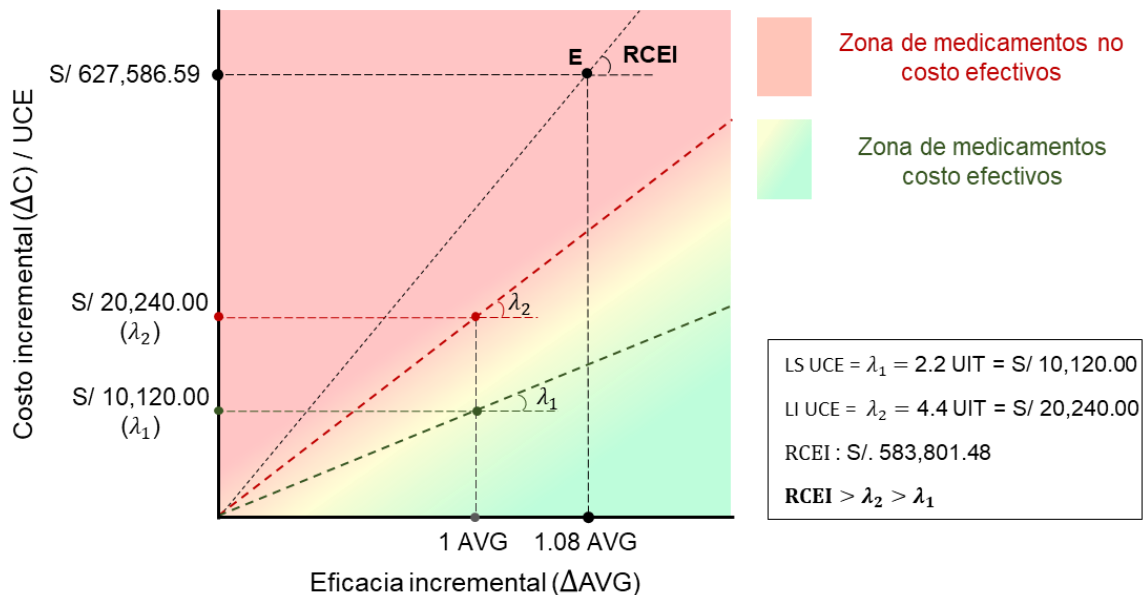
(\*) AVG: Años de Vida Ganado.  
 Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico KEYNOTE-024 y considerando los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, el costo incremental por año de vida ganado (AVG) en un paciente, empleando el tratamiento que incluye pembrolizumab, se estima en S/ 583,801.48.

#### El plano de costo efectividad para pembrolizumab

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.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

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

En la figura 2 se observa la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (pembrolizumab) y el comparador (terapia estándar) 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-024, 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 Beales, S., et al., (2018).

**Cuadro 7.** Aproximación de los resultados clínicos por años de vida ganados (AVAC).

Fuente	País	Alternativas	Indicadores		Factor	Comparación
			AVG	AVAC		
Beales, S., et al (2018)	Inglaterra	Intervención	3.08	<b>2.31</b>	0.75	1 AVG = 0.75 AVAC
		Comparador (1)	1.86	<b>1.35</b>	0.73	1 AVG = 0.73 AVAC
		Valor incremental	1.22	<b>0.96</b>	0.79	1 AVG = 0.79 AVAC
Beales, S., et al (2018)		Intervención	2.99	<b>2.24</b>	0.75	1 AVG = 0.75 AVAC
		Comparador (2)	1.83	<b>1.33</b>	0.73	1 AVG = 0.73 AVAC
		Valor incremental	1.16	<b>0.91</b>	0.78	1 AVG = 0.78 AVAC
Beales, S., et al (2018)		Intervención	3.00	<b>2.25</b>	0.75	1 AVG = 0.75 AVAC
		Comparador (3)	1.95	<b>1.43</b>	0.73	1 AVG = 0.73 AVAC
		Valor incremental	1.05	<b>0.82</b>	0.78	1 AVG = 0.78 AVAC

Elaboración: Equipo Técnico - DIGEMID.

En el cuadro 7 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 0.79 AVAC si se emplea como referencia a Beales et al., (2018). Entonces, a partir de estas referencias se tendrá que la eficacia incremental de 1.08 AVG, obtenida del ensayo clínico KEYNOTE-024, expresada en términos de AVAC será equivalente a 0.85 AVAC usando los resultados de de Beales et al, (2018). Luego, el costo incremental por AVAC ganado que se podrá obtener con la referencia señalada será de S/ 741,914.38.

Entonces, para el caso bajo análisis, una aproximación utilizando indicadores de calidad de vida generaría probablemente que la RCEI aumente aproximadamente 27%, considerando

las fuentes citadas, 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.

### La Razón de Costo Efectividad Incremental para atezolizumab

**Cuadro 8.** Resultados de la Ratio de Costo Efectividad Incremental para Atezolizumab

Alternativas	Eficacia (SG)	Costos (S/)	Eficacia Incremental (SG)	Costos Incrementales (S/)	Ratio de Costo Efectividad Incremental
<b>Atezolizumab</b>	1.7 años	S/ 743,400.00	0.59 años	S/ 740,654.79	<b>1,251,810.91 (S/ / AVG*)</b>
Tratamiento Estándar	1.1 años	S/ 2,745.21	-	-	-

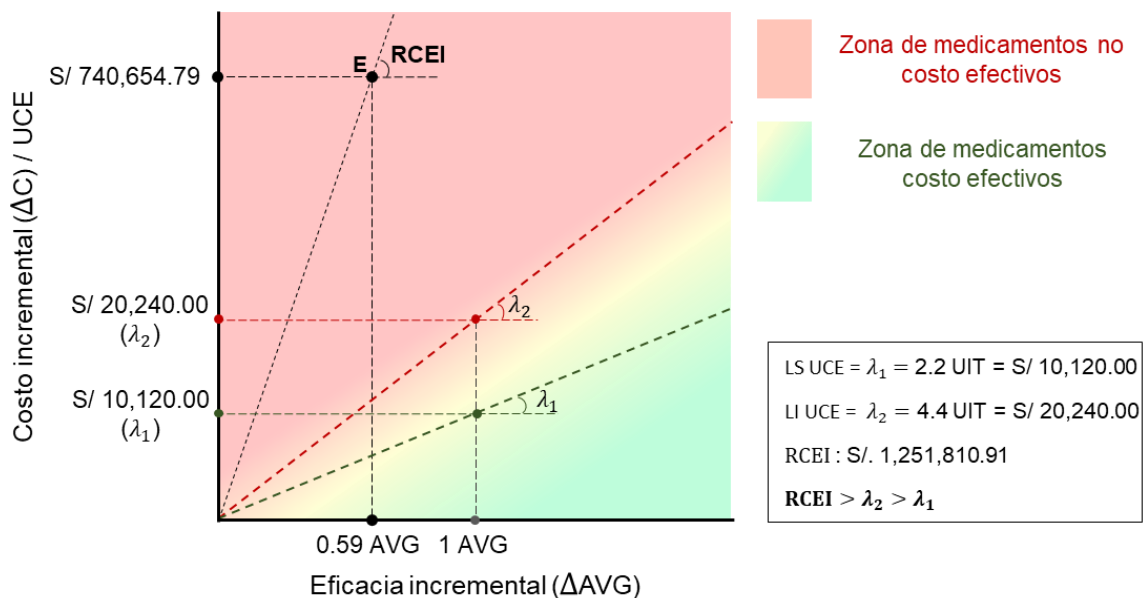
(\*) AVG: Años de Vida Ganado.  
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico IMpower110 y considerando los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, el costo incremental por año de vida ganado (AVG) en un paciente, empleando tratamiento que incluye atezolizumab, se estima en S/ 1,251,819.91.

### El plano de costo efectividad para pembrolizumab

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>3</sup>, se presenta el plano de costo efectividad para evaluar si el medicamento de interés representa o no una alternativa costo efectiva.

**Figura 3.** Plano de costo efectividad para los medicamentos bajo evaluación.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

<sup>3</sup> Resolución Ministerial N.º 159-2022-MINSA.

En la figura 3 se observa la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (atezolizumab) y el comparador (terapia estándar) 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 IMpower110, 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 atezolizumab no presenta evidencia para ser considerado costo efectivo.

### III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

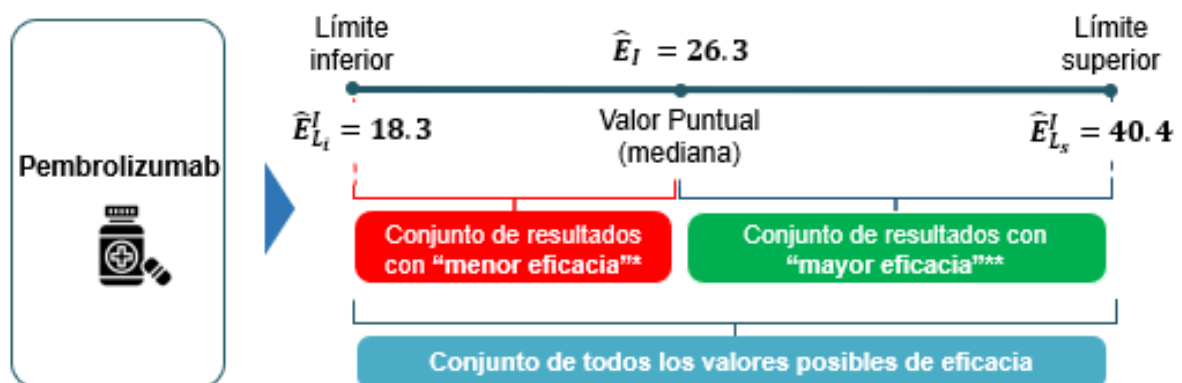
El análisis de sensibilidad que se lleva a cabo se desarrolla desde un enfoque univariado y no paramétrico. Se evalúa la robustez y confiabilidad de los resultados obtenidos en la sección anterior a partir de cambios en los niveles de eficacia del medicamento de interés.

#### 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-024. Según este estudio el resultado para la SG del medicamento de interés se encuentra comprendido entre 18.3 meses y 40.4 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 4, 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 (26.3 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 4.** Delimitación de los posibles resultados de Sobrevida Global (SG) para el medicamento de interés, basado en el estudio de KEYNOTE-024.



(\*) 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/ 486,486.28 por AVG) es menor en 17% a la ratio incremental inicial (cuadro 4); sin embargo, pese a esta reducción 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° 9.** 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)	
Mínimo	426,040.27	Mínimo	350,624.58	Mínimo	718,424.50
Máximo	579,961.87	Máximo	436,465.85	Máximo	1,111,805.66
DE*	23,519.89	DE*	12,309.07	DE*	60,437.98
CV**	4.83%	CV**	3.19%	CV**	6.72%
Mediana	486,099.33	Mediana	386,142.56	Mediana	892,877.60
<b>Promedio</b>	<b>486,486.28</b>	<b>Promedio</b>	<b>386,261.51</b>	<b>Promedio</b>	<b>899,939.77</b>

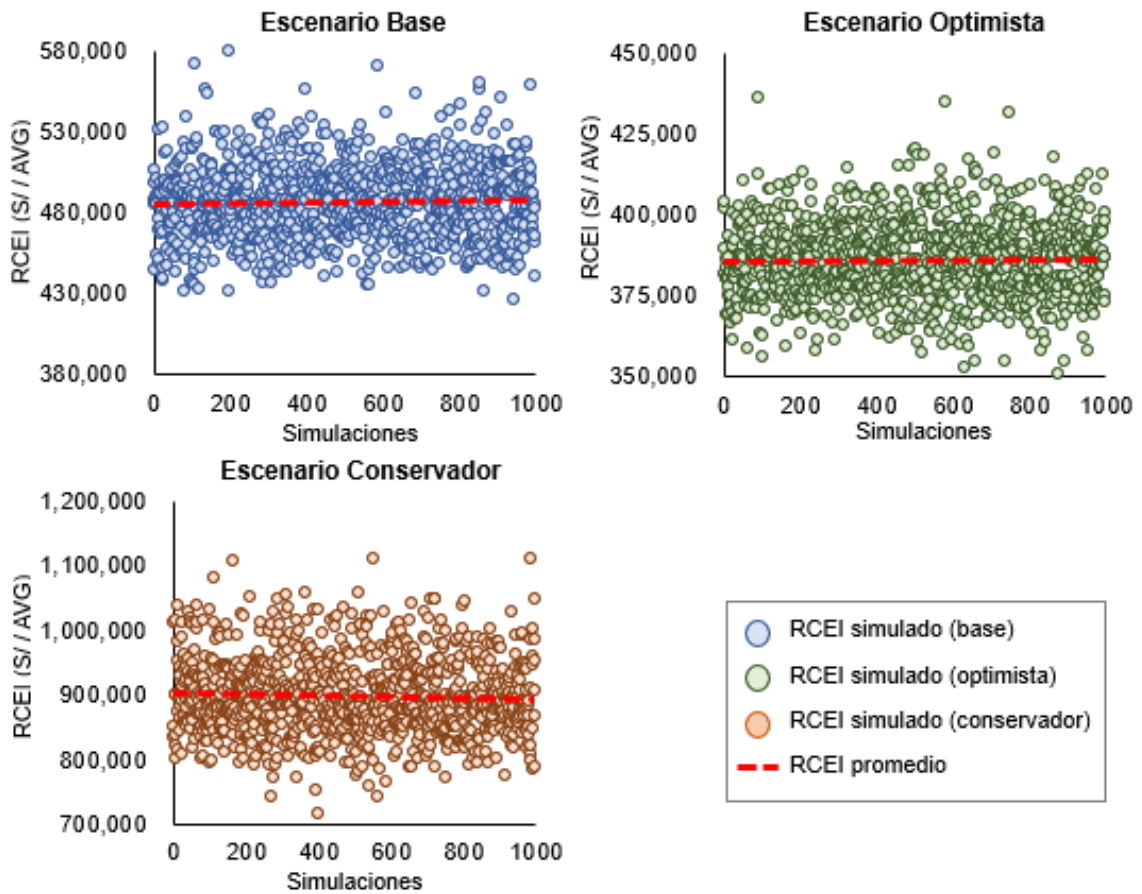
(\*) DE: desviación estándar / (\*\*) CV: coeficiente de variación.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Por otro lado, realizando una comparación similar con la RCEI promedio del escenario optimista (S/ 386,261.51 por AVG) y conservador (S/ 899,939.77 por AVG), se observa que la primera de ellas es menor en 34% y la otra mayor en 54% 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 5.** 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° 10.** Resumen estadístico de las simulaciones de los BNI

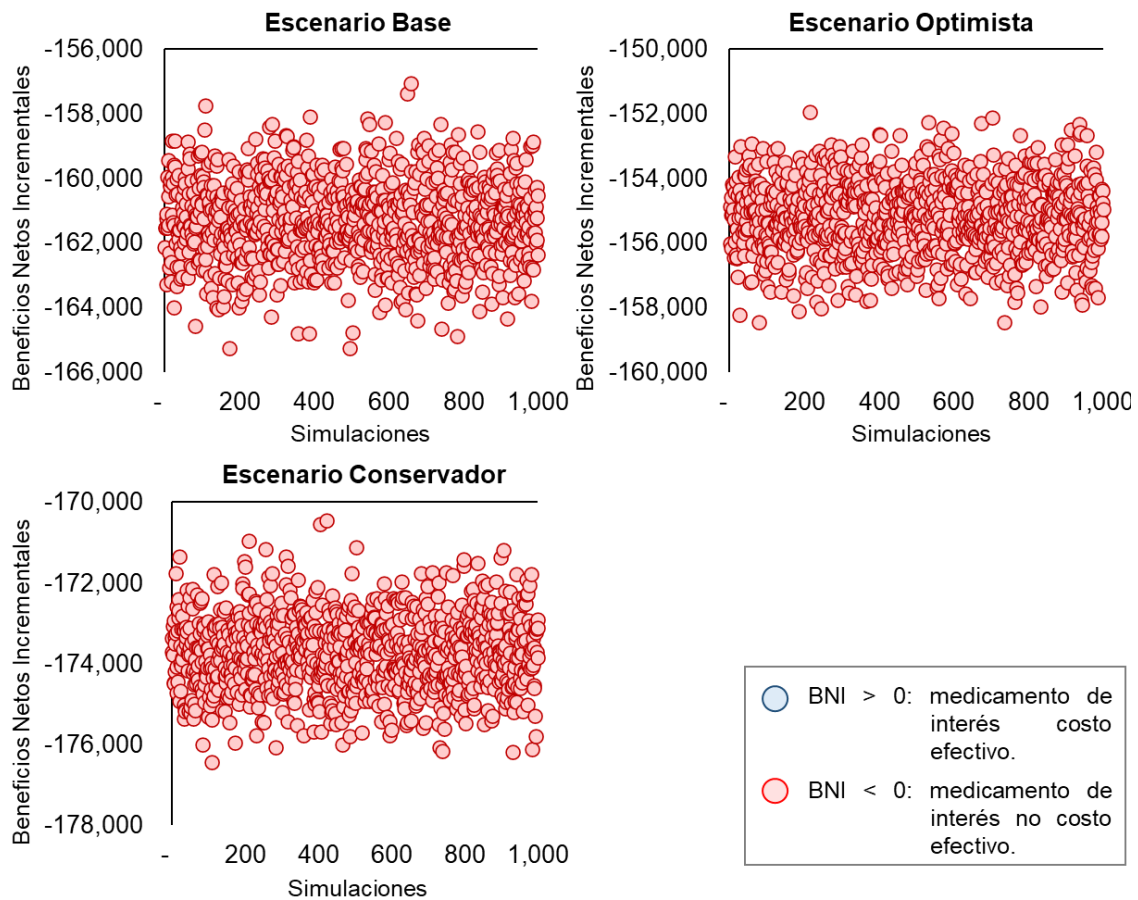
Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
BNI simulado		BNI simulado		BNI simulado	
Mínimo	- 605,684.54	Mínimo	- 598,483.85	Mínimo	- 616,161.61
Máximo	- 597,771.68	Máximo	- 591,358.80	Máximo	- 609,905.74
DE*	1,253.27	DE*	1,044.82	DE*	938.12
CV**	-0.21%	CV**	-0.18%	CV**	-0.15%
Mediana	- 601,455.40	Mediana	- 594,691.09	Mediana	- 613,360.28
<b>Promedio</b>	<b>- 601,415.80</b>	<b>Promedio</b>	<b>- 594,667.99</b>	<b>Promedio</b>	<b>- 613,409.25</b>

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

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En el cuadro 10 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 6.** Dispersión de los BNI simulados para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Finalmente, respecto al análisis de la dispersión de los resultados (figura 6), 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.

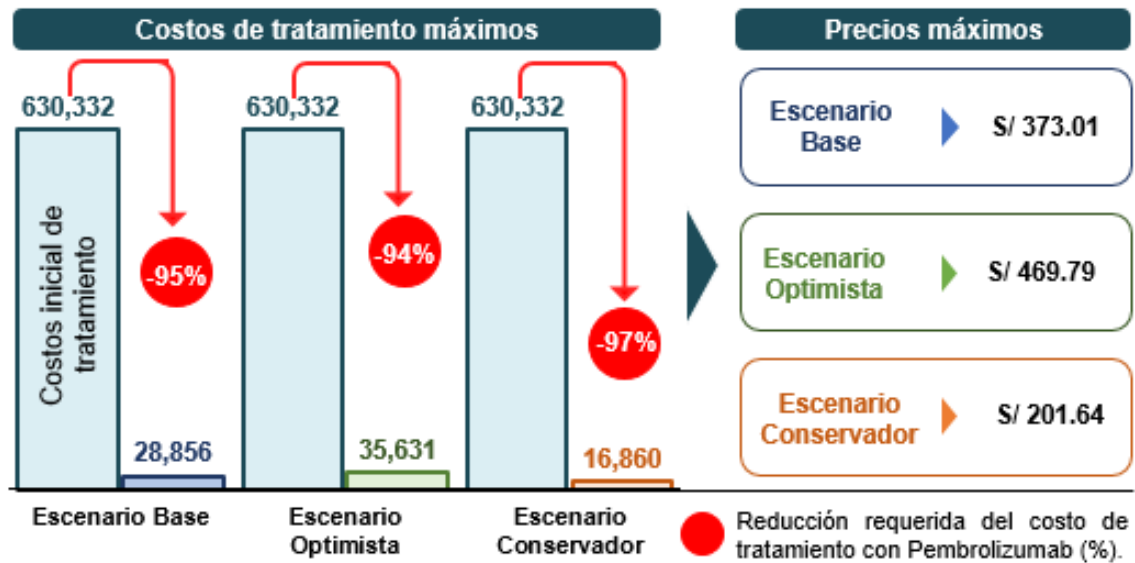
#### IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD

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 ( $RCEI_{base} = S/ 486,486.28$  por AVG;  $RCEI_{optimista} = S/ 386,261.51$  por AVG y  $RCEI_{conservador} = S/ 899.939$  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° 7.** 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% y los precios por unidad asciendan a S/ 373.01. 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% y precios de S/ 469.79); en cambio, de proporcionarse menores niveles de eficacia se demandarían mayores reducciones y menores precios (escenario conservador: reducción de costos de 97% y precio de S/ 201.64).



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 Perú: 200 años de la Independencia”

## V. EVIDENCIA COMPARADA

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

**Cuadro 11.** Resumen de la evidencia comparada de evaluaciones económicas para pembrolizumab.

Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Recomendaciones / Conclusiones
<p><b>Título:</b> Pembrolizumab para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico positivo para PD-L1 no tratado.</p> <p><b>Autores:</b> NICE (2018)</p> <p><b>País:</b> Inglaterra.</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2018</p> <p><b>Institución:</b> NICE</p>	<p>El objetivo del comité de evaluadores del NICE fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria para pembrolizumab vs una terapia de quimioterapia estándar para personas con CPNM metastásico positivo para PD-L1 metastásico sin tratar con tumores que expresaban al menos un 50 % de PD-L1 y sin mutaciones positivas para EGFR o ALK.</p> <p>En el apartado económico evalúan y muestran evidencia acerca de la costo efectividad de pembrolizumab.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab</p> <p><b>Comparador:</b> Platino + Gemcitabina / Platino + Paclitaxel / Platino + Pemetrexed.</p>	<p>Costo-Efectividad /Utilidad</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE realizaron un análisis de costo efectividad de pembrolizumab frente a pemetrexed, asumiendo que a los 2 años todos los pacientes, incluidos los pacientes cuya enfermedad no había progresado, suspendieran el tratamiento.</p> <p>Así mismo, señalaron que el ensayo clínico de referencia considerado para el recojo de la evidencia de eficacia clínica fue KEYNOTE-024.</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE señalaron que la RCEI obtenido fue de £ 30,244* por AVAC ganado.</p> <p>Se exploró puntos de tiempo alternativos para extrapolar los datos del ensayo: 33 y 43 semanas de datos de Kaplan-Meier. Ambos análisis aumentaron la RCEI a £31,321 por AVAC ganado y £33,829 por AVAC ganados respectivamente.</p> <p>El comité acordó que el momento en que se aplica la distribución a los datos de Kaplan-Meier es arbitrario y que cada punto de tiempo utilizado puede considerarse igualmente plausible.</p> <p>También señaló que la elección del punto de tiempo tuvo un efecto limitado en la RCEI (número de ciclos); sin embargo, debido al alto nivel de incertidumbre en torno a la extrapolación de los datos de supervivencia global, los otros puntos temporales fueron igualmente plausibles.</p> <p>(* ) 1 libra esterlina (£) = 4.27 soles (valor referencial 2018)</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE acordó que la RCEI más plausible para pembrolizumab en comparación con la atención estándar probablemente estaría dentro del rango que normalmente se considera costo efectiva de los recursos del NHS (£ 50,000 - £ 100,000).</p> <p>Por lo tanto, pembrolizumab podría recomendarse para uso de rutina como una opción para personas con CPNM metastásico positivo para PD-L1 no tratado (con al menos un puntaje de proporción tumoral del 50 %) y sin mutaciones tumorales positivas para EGFR o ALK, siempre que el tratamiento con este medicamento se suspende a los 2 años de tratamiento ininterrumpido, o antes en caso de progresión de la enfermedad.</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 Perú: 200 años de la Independencia”

Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Recomendaciones / Conclusiones
<p><b>Título:</b> Keytruda (pembrolizumab) para carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado (primera línea).</p> <p><b>Autores:</b> CADTH (2017).</p> <p><b>País:</b> Canadá</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2017</p> <p><b>Institución:</b> CADTH</p>	<p>El objetivo del comité de evaluadores del CADTH fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria para pembrolizumab frente a una terapia de quimioterapia estándar para pacientes no tratados previamente con CPCNP metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 y que no albergan una mutación sensibilizante de EGFR o una translocación de ALK.</p> <p>En el apartado económico evalúan y muestran evidencia a cerca de la costo efectividad de pembrolizumab.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab</p> <p><b>Comparador:</b> Cisplatino + Pemetrexed / Carboplatino + Pemetrexed / Carboplatino + Gemcitabine / Carboplatino + Paclitaxel.</p>	<p>Costo- Efectividad/Utilidad</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE desarrolló un análisis de costo efectividad de pembrolizumab frente a tratamientos clínicos estándar a partir de un modelo de supervivencia dividido en tres estados de salud: pacientes comienzan en progresión - libres y pueden pasar a la muerte, enfermedad progresiva o permanecer libres de progresión. El horizonte temporal considerado fue de 10 años.</p> <p>La información relacionada a la evidencia clínica es recogida del ensayo clínico KEYNOTE - 24. Así mismo, los investigadores recomiendan que para una adecuada comparación se debe La realizar pruebas de EGFR, ALK y PDL1 en el momento del diagnóstico para garantizar un tratamiento adecuado</p>	<p>El modelo elaborado por el comité de evaluadores arroja una efectividad incremental máxima de 1.2 años de vida aganados (AVG) y de 0.96 años de vida ganadas ajustado por calidad (AVAC). Así también, estiman que el diferencial mínimo ascendería a 0.84 AVG y 0.67 AVAC.</p> <p>Respecto a los resultados del análisis de costos efectividad, las ratios incrementales mínimos relacionados a la ganancia de un AVG empleando Pembrolizumab asciende a \$ 89,693* y por AVAC a \$ 111,769. Las ratios incrementales máximos relacionados a la ganancia de un AVG empleando Pembrolizumab asciende a \$ 123,102 y por AVAC a \$ 154,273.</p> <p>Finalmente, dada la variabilidad alrededor de la ratio incremental, el comité de evaluadores concluyó que es muy probable que las estimaciones estén más cercanas al límite superior (\$ 123,102/AVG o \$ 154,273/AVAC) y que inclusive la puedan exceder.</p> <p>(* ) 1 \$ canadiense = 2.54 soles (valor referencial 2017)</p>	<p>El comité de evaluadores no recomendó la inclusión del Pembrolizumab y señalan que, dada la gran incidencia en la población prevalente de pacientes con el CPCNP metastásico, el alto costo del fármaco y la cantidad desconocida de pacientes que podrán recibir los 35 ciclos de tratamiento, una reducción sustancial en el precio del medicamento será necesaria para mejorar la costo efectividad y la asequibilidad a un nivel aceptable.</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 Perú: 200 años de la Independencia"

Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Recomendaciones / Conclusiones
<p><b>Título:</b> Costo-efectividad de pembrolizumab frente a la quimioterapia estándar como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico que expresa altos niveles de PD-L1 en los Estados Unidos.</p> <p><b>Autores:</b> Huang, M., et al. (2017).</p> <p><b>País:</b> Estados Unidos</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2017</p> <p><b>Documento de Investigación:</b> PharmacoEconomics</p>	<p>Los autores evaluaron la costo efectividad de pembrolizumab en comparación con la quimioterapia estándar basada en platino como tratamiento de primera línea en pacientes <math>\geq 18</math> años (edad media 64 años); en estadio IV sin mutaciones activadoras de EGFR o translocaciones de ALK; sin tratamiento quimioterapéutico sistémico previo; que exprese altos niveles de PD-L1, TPS <math>\geq 50\%</math>, desde la perspectiva de un tercero pagador de atención médica pública de EE. UU.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab</p> <p><b>Comparador:</b> Pemetrexed + Carboplatino / Pemetrexed + Cisplatino / Gemcitabina + Cisplatino / Gemcitabina + Carboplatino / Paclitaxel + Carboplatino.</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores elaboraron un modelo de supervivencia dividida con una duración de ciclo de 1 semana y un horizonte de tiempo de caso base de 20 años. Los modelos paramétricos se ajustaron a las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo de tratamiento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-024.</p> <p>La medida de resultado principal fue el RCEI, expresada como AVAC ganado; también se determinó el costo incremental por AVG.</p>	<p>El modelo elaborado por los autores arrojó que pembrolizumab siempre presentaba una SG y una SLP significativamente más prolongadas y con menos eventos adversos relacionados al tratamiento en pacientes con CPCNP metastásico no tratado previamente con PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math>.</p> <p>Respecto al análisis de costo efectividad, pembrolizumab arrojó una ganancia esperada de 1,31 Años de Vida Ganados (AVG) y 1,05 Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), con un costo incremental de USD 102,439* en comparación con la quimioterapia estándar.</p> <p>Finalmente, el costo incremental por ganancia de AVG fue de USD 78,344 y el costo incremental por ganancia de AVAC fue de USD 97,621.</p> <p>(* 1 USD = 3.25 soles (valor referencial 2017)</p>	<p>Los autores concluyeron que pembrolizumab sea una opción costo efectiva en comparación con la quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea en adultos con CPCNP metastásico que expresa niveles altos de PD-L1.</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 Perú: 200 años de la Independencia”

Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Recomendaciones / Conclusiones
<p><b>Título:</b> Pembrolizumab: En cáncer de pulmón no microcítico en primera línea.</p> <p><b>Autores:</b> Reyes, I. (2018).</p> <p><b>País:</b> España</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2018</p> <p><b>Institución:</b> GENESIS - SEFH</p>	<p>El objetivo del autor fue evaluar la costo efectividad de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (tumor proportion score, TPS) mayor o igual al 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab</p> <p><b>Comparador:</b> Pemetrexed + Carboplatino/ Pemetrexed + Cisplatino / Gemcitabina + Carboplatino / Gemcitabina + Cisplatino / Paclitaxel + Carboplatino.</p>	<p>Costo-Efectividad</p>	<p>El autor analizó la costo efectividad de pembrolizumab frente pemetrexed y carboplatino, teniendo en cuenta los datos de SLP del ensayo KEYNOTE-024, ya que no se alcanzó la mediana de supervivencia global; así mismo, el precio se ha calculado a partir del precio de venta de laboratorio (PVL).</p>	<p>El autor empleo para la realización del análisis incremental de eficacia los datos de la diferencia de medianas de SLP y SG obtenidos del ensayo KEYNOTE-024. En ese sentido se observó que el medicamento de interés arrojó una eficacia incremental de 0.358 años de vida libre de progresión ganados y 1.32 años de vida ganados (AVG)</p> <p>Entonces, el costo incremental por AVG ganado (RCEI) ascendió a € 37,956.23*/AVG; así mismo el costo incremental por año de SLP fue de € 139,950.36. Los evaluadores destacan que los resultados presentados no incluyen ajustes por calidad de vida debido a la falta de información.</p> <p>Finalmente, en el apartado del impacto presupuestario se observó que, a nivel de toda España, se estima que durante un año serán tratados un total de 2,362 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de € 118,341.467.3. En Andalucía sería de € 21,293,447.75, y en un hospital medio de 500 camas, de € 751,533.15, para tratar a 15 pacientes anuales (monto que podría ser financiable por el hospital)</p> <p>(* 1 euro (€) = 3.83 soles (valor referencial 2018)</p>	<p>El autor concluyó que el elevado impacto económico de pembrolizumab en primera línea del CPNM junto con el alto costo por año libre de progresión ganado, hace que sea necesario revisar el posicionamiento cuando se disponga de datos en la supervivencia global y pueda calcularse el costo por AVG.</p> <p>Se propone la inclusión con las siguientes recomendaciones:</p> <p>Que se emplee para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (tumor proportion score, TPS) mayor o igual al 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.</p> <p>Que se suspenda en caso de completarse los 35 ciclos, así como valorar la opción de suspenderlo en pacientes que alcancen respuesta completa, pudiendo reiniciar tratamiento en estos casos si hubiere progresión.</p>





Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Recomendaciones / Conclusiones
<p><b>Título:</b> Análisis de costo-efectividad de la monoterapia con pembrolizumab versus quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado no tratado previamente.</p> <p><b>Autores:</b> Agencia para la Eficacia de la Atención (2020).</p> <p><b>País:</b> Singapur</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2020</p> <p><b>Institución:</b> Ministerio de Salud de Singapur</p>	<p>El objetivo de la agencia fue evaluar la costo efectividad de la monoterapia con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia estándar para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado en adultos no tratados previamente que tienen PD-L1 mayor o igual al 50% en Singapur.</p>	<p><b>Intervención:</b> Pembrolizumab</p> <p><b>Comparador:</b> Carboplatino + Pemetrexed / Cisplatino + Pemetrexed / Carboplatino + Gemcitabina / Cisplatino + Gemcitabina / Carboplatino + Paclitaxel</p>	<p>Costo - Efectividad/ Utilidad</p>	<p>La agencia desarrolló un modelo de análisis de supervivencia particionado de pembrolizumab en primera línea (duración máxima del tratamiento de 2 años) frente a quimioterapia doble con platino durante un horizonte temporal de 10 años para CPCNP avanzado.</p> <p>El modelo consta de tres estados de salud: vivo sin progresión, vivo con progresión y muerto.</p> <p>Los datos clínicos se basaron en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier del ensayo Keynote-024.</p> <p>Se realizaron análisis de sensibilidad (AS) probabilísticos tanto unidireccionales como multivariantes para identificar los impulsores clave de los resultados.</p>	<p>La agencia utilizó los resultados del análisis actualizado de KEYNOTE-24, los pacientes tratados con pembrolizumab experimentaron más AVAC, pero incurrieron en costos más altos en comparación con la quimioterapia en un horizonte temporal de 10 años.</p> <p>El modelo elaborado por los autores arroja que pembrolizumab presenta una ganancia de 2.92 años de vida ganados (AVG) y 1.99 años de vida ajustados por calidad (AVAC). Así mismo, el costo incremental por el uso de Pembrolizumab asciende a USG 145,317*.</p> <p>Respecto al análisis de costo efectividad, el RCEI para pembrolizumab frente a la quimioterapia estándar fue de SGD 126,626 por AVG ganado y de SGD 167,692 por AVAC.</p> <p>Así mismo, el AS unidireccional mostró que el RCEI fue más sensible al costo de pembrolizumab, seguido por el horizonte temporal. El AS multivariable indicó que pembrolizumab tenía un 0 % de probabilidad de ser costo efectiva en un umbral hipotético de disposición a pagar de USD 74,000 por AVAC ganado. (* ) 1 USG (un dólar de Singapur) = 2.76 soles (valor referencial 2022)</p>	<p>La agencia concluyó que si bien pembrolizumab es superior a la quimioterapia estándar para mejorar la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, los resultados sugieren que es poco probable que sea costo efectiva a su precio actual en Singapur.</p> <p>Así mismo, los autores recomiendan evaluar la seguridad y el impacto presupuestario para una mejor toma de decisión de financiamiento.</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 Perú: 200 años de la Independencia”

### Cuadro 12. Evidencia comparada para Atezolizumab

Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados / Conclusiones	Recomendaciones
<p><b>Título:</b> Monoterapia con atezolizumab para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado no tratado.</p> <p><b>Institución:</b> NICE (2021).</p> <p><b>País:</b> Inglaterra</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2021</p> <p><b>Institución:</b> NICE</p>	<p>El comité de evaluadores del NICE tuvo como objetivo realizar una evaluación de tecnología sanitaria para Atezolizumab vs una terapia de quimioterapia estándar y Pembrolizumab para personas con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico no tratado cuyos tumores tienen una expresión alta (50 % o más) de PD-L1 y sin mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o en la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) tienen opciones de tratamiento limitadas</p> <p>En el apartado económico desarrollan un análisis de costo efectividad donde evalúan y muestran evidencia a cerca de la costo efectividad de pembrolizumab.</p>	<p><b>Intervención:</b> Atezolizumab,</p> <p><b>Comparador:</b> Pembrolizumab + Carboplatino</p>	<p>Costo-Efectividad /Utilidad</p>	<p>El comité de evaluadores buscó analizar al Atezolizumab como una opción de tratamiento que beneficie a las personas con cáncer de pulmón no micriótico metastásico con alta expresión de PD-L1 no tratado, dado que Pembrolizumab es el fármaco empleado como monoterapia en la mayoría de pacientes con CPNM metastásico con alta expresión de PD-L1, buscan analizar la costo efectividad utilizándolo como comparador; sin embargo, dada la ausencia de evidencia clínica comparativa entre ambas, la evaluación se realizará de forma indirecta empleando el estudio IMPower110.</p> <p>La evaluación económica considero la información generada en el modelo de supervivencia realizado por la empresa farmacéutica.</p>	<p>El comité evaluador consideró tanto la rentabilidad de la empresa como los resultados de la comparación de costos. Usando el descuento confidencial para atezolizumab y el precio de lista para pembrolizumab, los resultados de la comparación de costos mostraron que atezolizumab se asoció con un costo general de tratamiento más bajo que pembrolizumab.</p> <p>Respecto a los resultados de la evaluación de costo efectividad, los costos incrementales por cada AVAC ganado empleando el medicamento de interés, considerando el descuento confidencial en los precios, posicionó al Atezolizumab como un medicamento costo efectivo para umbrales entre £20 000* y £30 000 por AVAC ganado. Cabe destacar que la información de los RCEI obtenidos no fueron reportados por ser de carácter confidencial.</p> <p>(* 1 libra esterlina (£) = 5.38 soles (valor referencial 2021)</p>	<p>El comité evaluador sostiene que la evidencia sugiere que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la efectividad clínica de atezolizumab y pembrolizumab. Además, se consideró que la empresa puede haber adoptado un enfoque conservador al modelar su caso base de rentabilidad. Cada uno de los análisis plausibles resultó en ICER que mostraban que atezolizumab se asoció con ahorros de costos por QALY perdidos en el rango que normalmente se considera un uso rentable de los recursos del NHS.</p> <p>Además, todos los resultados plausibles de beneficios netos para la salud fueron positivos, lo que indica que es probable que la salud general de la población mejore con la disponibilidad de atezolizumab. En general, el comité estuvo de acuerdo en que la probabilidad de que atezolizumab sea costo efectiva es alta. Por lo tanto, recomendó atezolizumab para las personas con NSCLC metastásico con alta expresión de PD-L1 no tratada.</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 Perú: 200 años de la Independencia”

Título / Autores / Institución / País	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados / Conclusiones	Recomendaciones
<p>Análisis de costo-efectividad de atezolizumab versus quimioterapia como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con diferente estado de expresión de PD-L1.</p> <p><b>Autores:</b> Liu, G. et al. (2021).</p> <p><b>País:</b> China</p> <p><b>Año de publicación:</b> 2021</p> <p><b>Documento de Investigación:</b> Frontiers in Oncology</p>	<p>Los autores tuvieron como objetivo investigar la costo efectividad de atezolizumab frente a la quimioterapia (basado en platino) como tratamiento de primera línea para el Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con diferente estado de expresión de PD-L1 desde la perspectiva del sector sanitario chino.</p>	<p><b>Intervención:</b> Atezolizumab</p> <p><b>Comparador:</b> Quimioterapia basado en Platino (Carboplatino y Cisplatino)</p>	<p>Costo Efectividad</p>	<p>Los autores desarrollaron un modelo matemático para la evaluación de los resultados económicos de las posibles estrategias de tratamiento de primera línea que compiten entre sí. Los datos de eficacia clínica y seguridad se obtuvieron del ensayo IMpower110. Las curvas de PFS y OS se extrapolaron durante el horizonte de tiempo del modelo utilizando los análisis estadísticos estándar.</p> <p>El análisis de sensibilidad unidireccionales reveló que los parámetros que tenían una influencia sustancial en las RCEI fueron similares en todos los escenarios, independientemente del estado de expresión de PD-L1. Así mismo, realizaron un análisis de escenarios para un programa de asistencia al paciente (PAP). Se realizaron análisis de sensibilidad unidireccionales y probabilísticos para explorar la solidez de los resultados del modelo.</p>	<p>Los autores estimaron un modelo que arrojó que, desde la perspectiva del sector de la salud chino, en comparación con la quimioterapia basada en platino, atezolizumab proporcionó 2.13, 1.27 y 0.95 años de vida ganados (AVG) en las poblaciones con expresión alta de PD-L1, expresión alta o intermedia de PD-L1 y cualquier expresión de PD-L1, respectivamente. Así mismo, proporcionó 0.91, 0.57 y 0.42 de años de vida ganados por calidad (AVAC), en el mismo orden de población señalado.</p> <p>Respecto a los resultados del análisis de costo efectividad, resultó que las RCEI para atezolizumab versus quimioterapia fueron de \$123,779*/AVAC (\$53,181/AVG) en poblaciones con expresión alta de PD-L1, \$142,827/AVAC (\$64,434/AVG) en poblaciones con expresión alta o intermedia de PD-L1 y \$168 903/AVAC (\$74,049/AVG) en cualquier población con expresión de PD-L1.</p> <p>El análisis conjunto de los resultados y el análisis de sensibilidad sugieren que los RCEI en todos los escenarios superan el umbral de disposición a pagar (WTP) de \$ 30,828 / AVAC (tres veces el producto interno bruto per cápita de China en 2019) en China.</p> <p>(* 1 USD (dólar americano) (\$) = 3.88 soles (valor referencial 2021)</p>	<p>Los autores concluyeron que es poco probable que atezolizumab como tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM metastásico seleccionado por PD-L1 sin mutaciones de EGFR o translocaciones ALK sea costo efectivo en comparación con la quimioterapia, independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el contexto chino.</p> <p>Sugieren que una reducción sustancial en los precios y proporcionar un plan de asistencia para estos pacientes podría incrementar la costo efectividad del Atezolizumab.</p>





## VI. CONCLUSIONES

El análisis de costo efectividad desarrollado para pembrolizumab para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico KEYNOTE-024 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/ 486,486.28 y, considerando 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.

Ahora, el análisis de costo efectividad desarrollado para Atezolizumab, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico IMpower110, los costos de tratamiento estimados para un único escenario, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 1,251,810.91 y, considerando 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.

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 96%, 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, EE.UU., España y Singapur superan ampliamente el umbral de costo efectividad nacional y la recomendación generalizada es no considerar a esta alternativa como un medicamento costo efectivo.

Así mismo, de la revisión de la evidencia comparada de evaluaciones económicas realizadas al tratamiento con atezolizumab, se observa que la ratio incremental obtenida para China supera 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 comparación con el tratamiento estándar, sea una alternativa costo efectiva. Para el caso de atezolizumab, en base a los resultados del análisis de costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que atezolizumab, en comparación con el tratamiento estándar, 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

- Aziz, M., Tan, L. E., Tan, W., Toh, C. K., Loke, L., Pearce, F., & Ng, K. (2020). Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Journal of medical economics*, 23(9), 952–960. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1775620>
- Beale S, Mahon J, Boland A. Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive metastatic non-small cell lung cancer: CDF review of TA447 [ID990], University of Liverpool, 2018. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta447>
- 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
- 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.
- Herbst, R. S., Giaccone, G., de Marinis, F., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C. H., Morise, M., Felip, E., Andric, Z., Geater, S., Özgüroğlu, M., Zou, W., Sandler, A., Enquist, I., Komatsubara, K., Deng, Y., Kuriki, H., Wen, X., McClelland, M., Mocchi, S., ... Spigel, D. R. (2020). Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *The New England journal of medicine*, 383(14), 1328–1339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>
- Huang, M., Lou, Y., Pellissier, J., Burke, T., Liu, F. X., Xu, R., & Velcheti, V. (2017). Cost Effectiveness of Pembrolizumab vs. Standard-of-Care Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States. *PharmacoEconomics*, 35(8), 831–844. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0527-z>
- Liu, G., Kang, S., Wang, X., & Shang, F. (2021). Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Status. *Frontiers in oncology*, 11, 669195. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.669195>
- National Institute for Health and Care Excellence (2018). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [ta531]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1-positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637>



PERÚ

Ministerio  
de Salud

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”

National Institute for Health and Care Excellence (2018). Pembrolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer [ta705]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/resources/atezolizumab-monotherapy-for-untreated-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611074786245>

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>

Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leal, T. A., Riess, J. W., Jensen, E., Zhao, B., Pietanza, M. C., & Brahmer, J. R. (2021). Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 39(21), 2339–2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>

Reyes Torres I, Montejano Hervás P, Cárdenas Aranzana MJ. PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2017.

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

## 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:

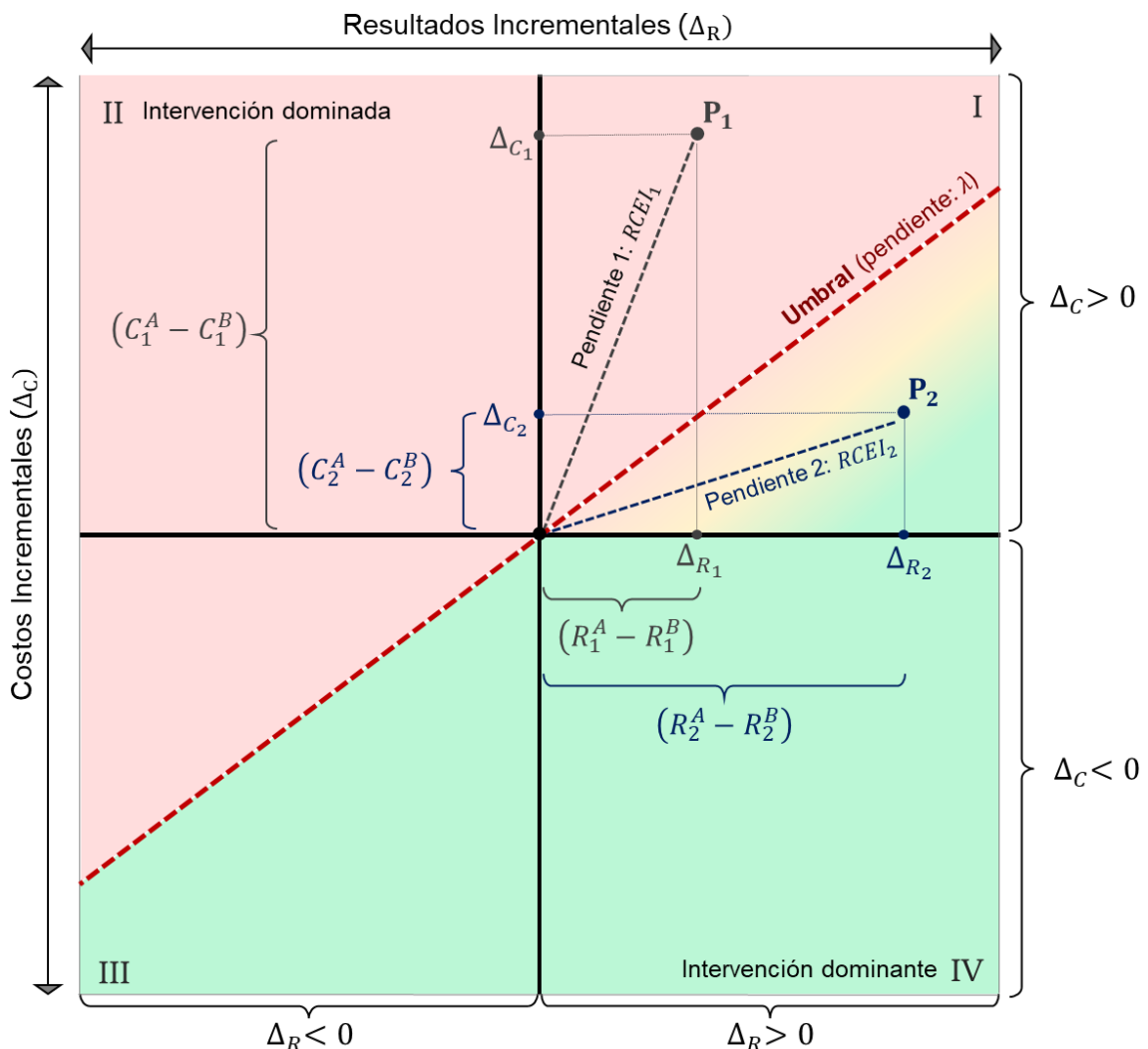
$$(4) \text{ RCEM} = \frac{\text{Costos Incrementales}}{\text{Resultados Incrementales}} = \frac{\Delta \text{Costos}}{\Delta \text{Resultados}} = \frac{(C_A - 0)}{(R_A - 0)} = \frac{C_A}{R_A}$$

## 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:

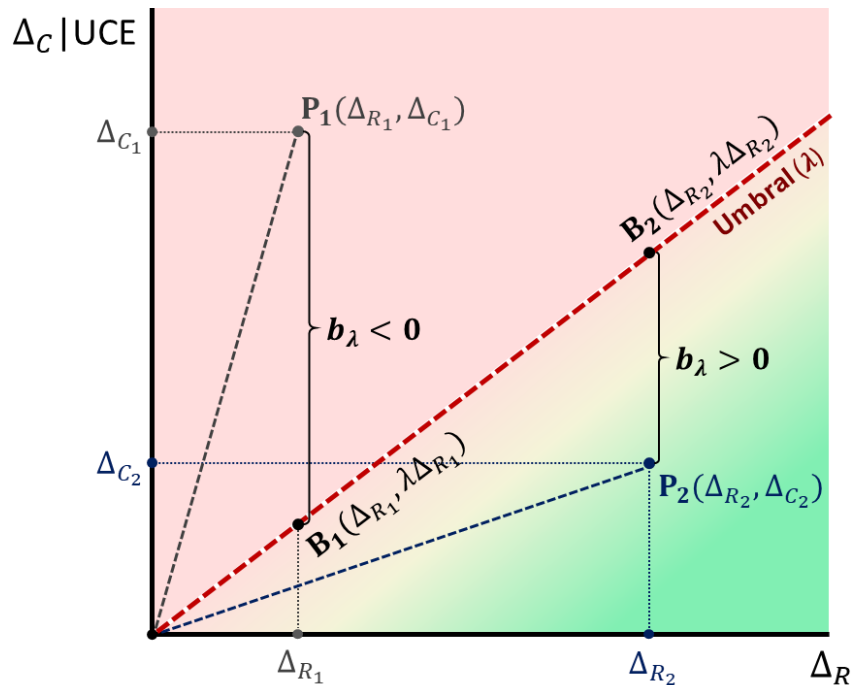
$$(5) \quad BNI = b_\lambda \equiv \Delta_R \lambda - \Delta_C$$

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.



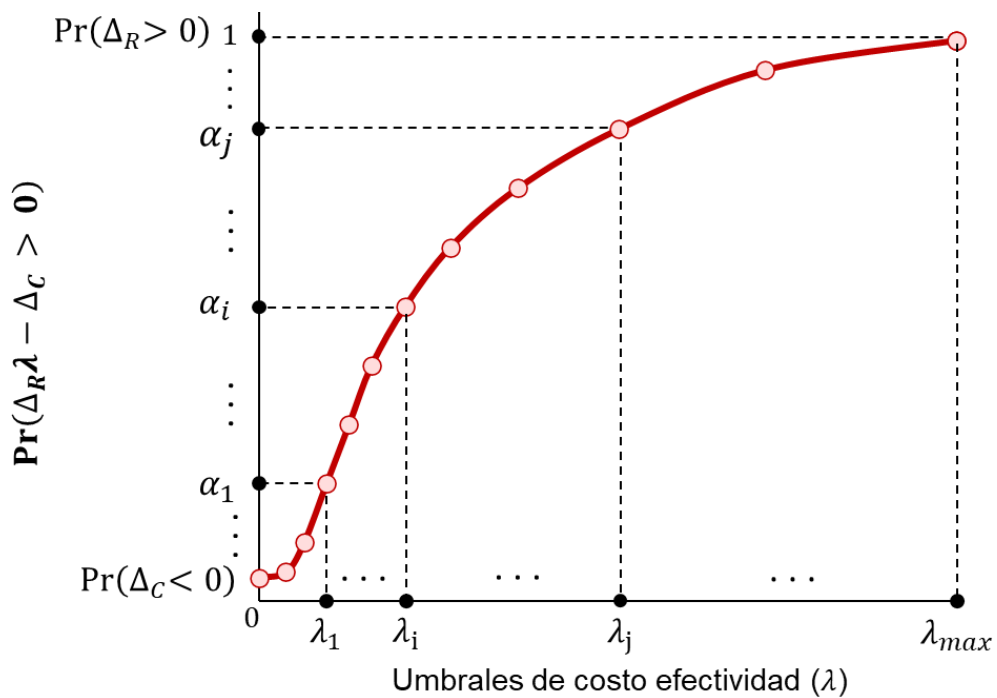
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

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.