PERÚ Ministerio de Salud | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-2022-LC-MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS:

Análisis de costo efectividad para Atezolizumab, Pembrolizumab o Nivolumab inyectable como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL1 >=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola.

Lima, abril 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 Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion 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:

Direccion 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 costo efectividad para atezolizumab, pembrolizumab o nivolumab inyectable, como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL1>=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola. Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria N.° 004 – 2022 – LC – medicamentos oncológicos. Lima, abril de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: 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 5
PRESENTACIÓN 6
I. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA 6
1.1. Presentación del problema de decisión 6
1.2. Perspectiva de la evaluación 7
1.3. Horizonte temporal de la evaluación 7
1.4. Metodología de evaluación económica 7
1.5. Fuente de información para la evidencia clínica 7
1.6. Fuente de información para los precios de los medicamentos 9
II. ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD 9
2.1. Eficacia de los medicamentos bajo evaluación 9
2.2. Costo de tratamiento con los medicamentos bajo evaluación 10
2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad 12
La Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) para pembrolizumab 12
El plano de costo efectividad para pembrolizumab 13
Aproximación de los resultados por calidad de vida para pembrolizumab 13
La Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) para atezolizumab 14
El plano de costo efectividad para atezolizumab 15
Aproximación de los resultados por calidad de vida para atezolizumab 15
La Razón Incremental de Costo Efectividad (RCEI) para nivolumab 16
El plano de costo efectividad para nivolumab 17
III. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD 17
3.1. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida para pembrolizumab 17
3.2. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI 19
3.3. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI 20
3.4. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida para atezolizumab 21
3.5. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI 22
3.6. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI 23
3.7. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida para nivolumab 25
3.8. Resultados del análisis de sensibilidad para la RCEI 25
3.9. Resultados del análisis de sensibilidad de los BNI 27

IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD 28
V. EVIDENCIA COMPARADA 31
VI. CONCLUSIONES 37
VII. LIMITACIONES 39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40
IX. ANEXOS 42
ANEXO 1: Herramientas para el análisis de costo efectividad en salud 42
i. La Ratio de Costo Efectividad Incremental 42
ii. El plano de costo efectividad 43
iii. Los Beneficios Netos Incrementales 44
iv. La Curva de Aceptabilidad 46

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 (*Quality Adjusted Life Years*, QALY).
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad (*Disability Adjusted Life Years*, DALY).
AVG	Años de Vida Ganados (*Life Years Gained*, LYG).
BNI	Beneficios Netos Incrementales (*Incremental Net Benefit*, INB).
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: *outcome* (resultados).
RCEI	Ratio de Costo Efectividad Incremental (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*, ICER).
RCEM	Ratio de Costo Efectividad Medio (*Average Cost Effectiveness Ratio*, ACER)
SEACE	Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado.
SG	Sobrevida Global (*Overall Survival*, OS).
SLP	Sobrevida Libre de Progresión (*Progression Free Survival*, PSF).
TS	Tecnología Sanitaria.
UCE	Umbral de Costo Efectividad.

PRESENTACIÓN

En el marco de la Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-2022, para los medicamentos atezolizumab, pembrolizumab o nivolumab inyectable como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL1 >=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, 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 clínico, 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 012-2022, para reconocer los elementos a considerar en la evaluación económica.

(i) Población objetivo:
Paciente adulto con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL1 >=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola.

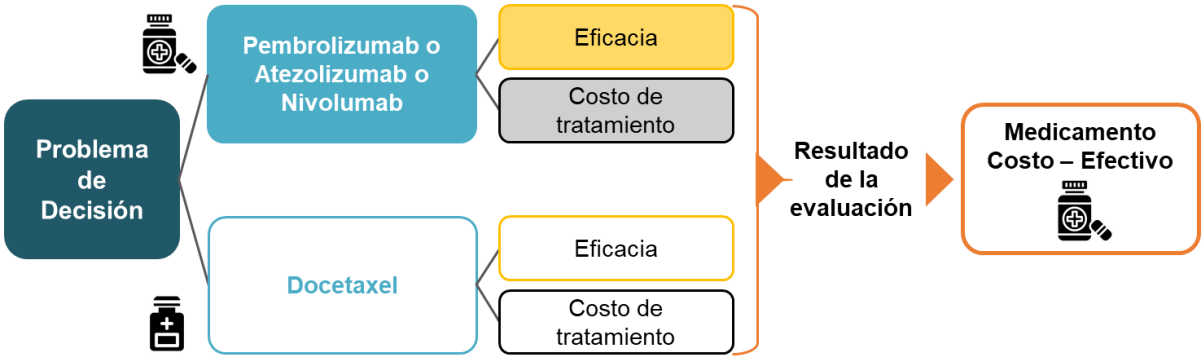
(ii) Tecnología sanitaria de interés (Intervención):
Atezolizumab o Pembrolizumab o Nivolumab.

(iii) Tecnología sanitaria comparadora (Comparador):
Docetaxel.

(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 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 del tratamiento recomendado en el medicamento de interés pembrolizumab (aproximadamente 24 meses) según el ensayo clínico KEYNOTE-010 (Herbst et al. 2016), 52 ciclos para el medicamento de interés nivolumab (aproximadamente 24 meses) y 17 ciclos para el medicamento de interés atezolizumab (aproximadamente 12 meses), para estos dos últimos medicamentos el tiempo de aplicación es tomado como referencia dado que en sus respectivos ensayos clínicos no se especificó un horizonte temporal para la aplicación. Con respecto, al comparador se consideran 35 ciclos del tratamiento con el medicamento docetaxel (aproximadamente 24 meses) según el ensayo clínico KEYNOTE-010 cuando es analizado con pembrolizumab, 35 ciclos cuando se compara con el nivolumab (aproximadamente 24 meses, tiempo tomado como referencia) y 17 ciclos (aproximadamente 12 meses, tiempo tomado como referencia) cuando es analizado con el medicamento atezolizumab.

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 de los siguientes ensayos clínicos: Para pembrolizumab se empleará

el ensayo clínico KEYNOTE-010[1] (Herbst et al. 2016), para el caso de atezolizumab se tomará la información del ensayo clínico OAK[2] (Rittmeyer et al. 2017) y para el caso de nivolumab se usará la información proveniente de los ensayos CheckMate 017[3] / CheckMate 057[4] (Horn et al 2017).

Descripción del ensayo clínico

El estudio KEYNOTE-010 fue un ensayo clínico de fase II/III, aleatorizado, abierto en 202 centros médicos académicos en 24 países. Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratados con expresión de PD-L1 en al menos el 1 % de las células tumorales fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) en bloques de seis por estrato con un sistema interactivo de respuesta de voz para recibir pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas durante la fase de estudio. Los outcomes de interés fueron la sobrevida global y la supervivencia libre de progresión en la muestra total.

El estudio OAK es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, abierto, multicéntrico realizado en 194 centros médicos-académicos y prácticas de oncología comunitaria en 31 países de todo el mundo. El objetivo del estudio fue investigar la eficacia y la seguridad de atezolizumab en comparación con docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, previamente tratados con quimioterapia que contiene platino Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir atezolizumab (1200 mg cada ciclo de 21 días) o docetaxel (75 mg/m^2 el día 1 de cada ciclo de 21 días).

Los estudios CheckMate 017 y CheckMate 057 responden a estudios en pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas escamoso previamente tratado y no escamoso tratado previamente, respectivamente. Estos fueron ensayos de fase III internacionales, aleatorizados, abiertos. Los pacientes fueron asignados al azar 1:1 para recibir nivolumab (3 mg/kg una vez cada 2 semanas) o docetaxel (75 mg/m2 una vez cada 3 semanas) en ambos ensayos. La asignación aleatoria se estratificó por uso previo de paclitaxel y ubicación geográfica en CheckMate 017 y por tratamiento de mantenimiento previo y línea de terapia (segunda versus tercera) en CheckMate 057.

Resultados del ensayo clínico

Entre las principales medidas de resultados evaluadas por el ensayo KEYNOTE-010 se destacan la Sobrevida Global (SG), esta fue definida como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa, el ensayo reportó una mediana de SG de 10,4 meses (IC del 95%: de 9,4 meses a 11,9 meses) frente a 8,5 meses (IC del 95%: 7,5 meses - 9,8 meses) en el grupo de TPS ≥ 1%.

En el ensayo AOK, los resultados arrojaron que la SG fue significativamente más prolongada con atezolizumab en la muestra con expresión de PD-L1 TC1/2/3 o IC1/2/3, la mediana de SG fue de 15,7 meses (IC del 95%: 12,6 meses –18·0 meses) con atezolizumab frente 10,3 meses (IC del 95%: 8,8 meses -12,0 meses) con docetaxel. Concluyendo que el tratamiento con atezolizumab resultó en una mejora clínicamente relevante de la SG frente a docetaxel

[1] Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT01905657
[2] Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT02008227
[3] Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT01642004
[4] Para mayor detalle del ensayo clínico ver: ClinicalTrials.gov identificador: NCT01673867

en cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratado, independientemente de la expresión o histología de PD-L1, con un perfil de seguridad favorable.

Los resultados para los ensayos CheckMate 017 y CheckMate 057 se analizaron en conjunto, así estos reportaron que la SG fue mayor con nivolumab frente a docetaxel. Las tasas de SG fueron reportadas con un mínimo de seguimiento de 2 años, los valores estimado para docetaxel fueron de 13,4 meses (IC del 95%: 10,4 meses - 16,9 meses) con nivolumab frente al 2,6 % (IC del 95 %, 1,4 a 4,5) con docetaxel.

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
Pembrolizumab (100mg/4ml)	INEN	2020 - 2021	Contratación directa	9,004.74	Precio promedio de compras públicas
Atezolizumab (1200mg/20ml)	FOSFAP	2020 - 2021	Contratación directa	21,240.00	Precio promedio de compras públicas
Nivolumab (40mg/4ml)	Seguro Social, FOSFAP, INEN	2020 - 2021	Compra Directa	935.07	Precio promedio de compras públicas
Docetaxel (20 mg/ml)	Seguro Social, CENARES	2020 - 2021	Compra corporativa facultativa	12.24	Precio promedio de compras públicas

Fuente: INEN, FOSFAP, EsSalud y CENARES.
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

Para la presente evaluación, con la finalidad de que los resultados sean comparables y dada la evidencia existente se tomó como valores de eficacia los reportados para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL1 >=1%. Los siguientes cuadros se detallan los resultados de SG para cada alternativa.

Cuadro 2-A. Evidencia de la eficacia para pembrolizumab.

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
Pembrolizumab*	Intervención	Supervivencia Global (SG)	11.8 meses (0.98 años)	10.4 meses – 13.1 meses
Docetaxel	Comparador	Supervivencia Global (SG)	8.4 meses (0.7 años)	7.6 meses – 9.5 meses

(*) Resultados de eficacia para pacientes con la expresión PD-L1 >1%.
Fuente: Ensayo clínico KEYNOTE-010.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Cuadro 2-B. Evidencia de la eficacia para atezolizumab.

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
Atezolizumab	Intervención	Supervivencia Global (SG)	15.7 meses (1.31 años)	12.6 meses - 18.0 meses
Docetaxel	Comparador	Supervivencia Global (SG)	10.3 meses (0.86 años)	8.8 meses – 12.0 meses

Fuente: Ensayo clínico OAK.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Cuadro 2-C. Evidencia de la eficacia para nivolumab.

Medicamento	Tipo	Variable evaluada	Medición de la eficacia	
			Valor puntual	Intervalo de confianza
Nivolumab (*)	Intervención	Supervivencia Global (SG)	13.4 meses (1.12 años)	10.3 meses - 17.5 meses
Docetaxel	Comparador	Supervivencia Global (SG)	8.5 meses (0.71 años)	7.0 meses – 9.3 meses

(*) Resultados de eficacia para canceres del tipo escamoso y no escamoso.
Fuente: Ensayo clínico CHECKMATE 017 / CHECKMATE 057.
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 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 3A. Costos de tratamiento con pembrolizumab para cada alternativa bajo evaluación

Alternativas		Posología Recomendada	Número de ciclos	Unidades por ciclo	Total de Medicamentos	Precios (S/)	Costos totales
Intervención	**Pembrolizumab 100mg** inyectable	200 mg intravenosa o 2mg/kg	**35**	2	70	9,004.74	630,331.80
Comparador	**Docetaxel** 20 mg/ml inyectable	75 mg/m2d IV, cada 3 semanas	**35**	7	245	17.99	**4,407.55**
Costo Incremental (Intervención - Comparador)							**625,924.25**

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).
- Se contempla un tratamiento de 35 ciclos para el medicamento de interés (pembrolizumab) y 35 ciclos para el comparador.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Cuadro 3B. Costos de tratamiento con atezolizumab cada alternativa bajo evaluación

Alternativas		Posología Recomendada	Número de ciclos	Unidades por ciclo	Total de Medicamentos	Precios (S/)	Costos totales
Intervención	**Atezolizumab 1200mg/20ml** inyectable	1200 mg de atezolizumab el día 1 del ciclo, cada ciclo tiene 21 días de duración	**17**	1	17	21,240.00	361,080.00
Comparador	**Docetaxel** 20 mg/ml inyectable	75 mg/m2d IV, cada 3 semanas	**17**	7	119	17.99	**2,140.81**
Costo Incremental (Intervención - Comparador)							**358,939.19**

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).
- Se contempla un tratamiento de 17 ciclos para el medicamento de interés (atezolizumab) y 17 ciclos para el comparador.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Cuadro 3C. Costos de tratamiento con nivolumab para cada alternativa bajo evaluación

Alternativas		Posología Recomendada	Número de ciclos	Unidades por ciclo	Total de Medicamentos	Precios (S/)	Costos totales
Intervención	**Nivolumab 40mg/4ml** inyectable	240 mg IV cada 2 semanas	**52**	6	312	2,238.48	698,405.04
Comparador	**Docetaxel** 20 mg/ml inyectable	75 mg/m2d IV, cada 3 semanas	**35**	7	245	17.99	**4,407.55**
Costo Incremental (Intervención - Comparador)							**693,997.49**

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).
- Se contempla un tratamiento de 52 ciclos para el medicamento de interés (nivolumab) y 35 ciclos para el comparador.

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

2.3. Resultados de la evaluación de costo efectividad

La Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) para pembrolizumab

En el siguiente cuadro se presenta el resultado de la RCEI estimada 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
Pembrolizumab	0.9 años	S/ 630,331.80	0.16 años	S/ 625,924.25	**3,953,205.79** (S/ / AVG*)
Docetaxel	0.7 años	S/ 4,407.55	-	-	-

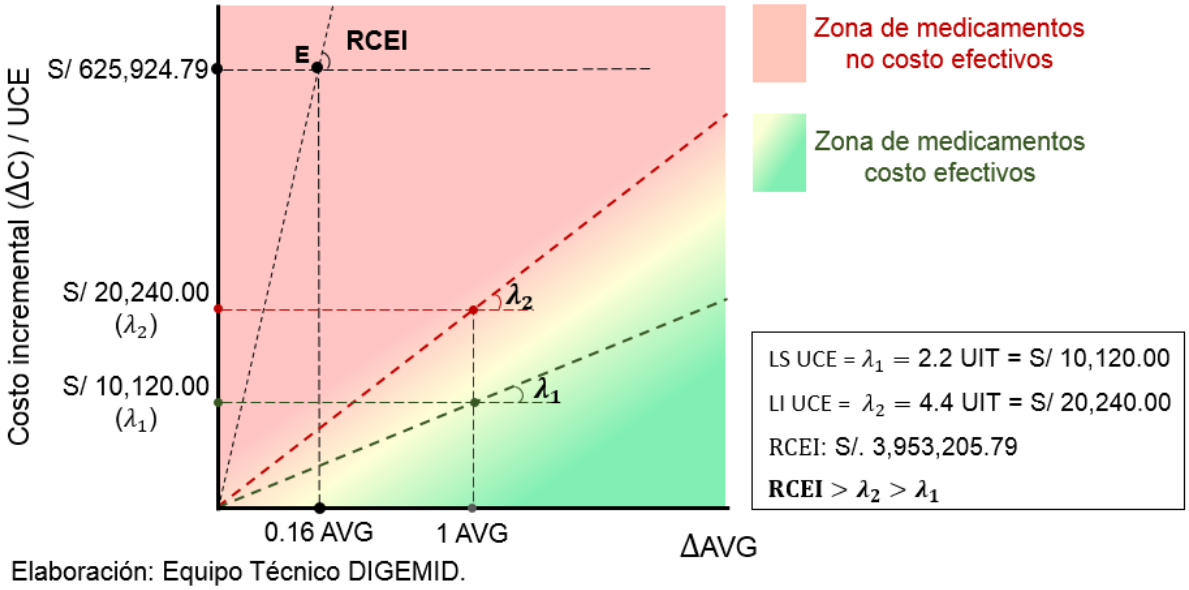
(*) AVG: Años de Vida Ganado.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico KEYNOTE-010 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 con pembrolizumab, se estima en S/ 3,953,205.79.

El plano de costo efectividad para pembrolizumab

Considerando un umbral de costo efectividad comprendido entre 2.2 UIT y 4.4 UIT (S/ 10,120.00 y S/ 20,240,00, respectivamente)[5], 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.

En la figura 2 se observa la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (pembrolizumab) y el comparador (docetaxel) se ubica por encima de los límites definidos por el umbral costo efectividad. Por lo tanto, según la evaluación realizada con la información de la SG proveniente del ensayo clínico KEYNOTE-010, 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 para pembrolizumab

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 para la presente evaluación con el estudio de Huang, M., et al. (2016).

[5] Resolución Ministerial N.º 159-2022-MINSA.

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

Fuente	Alternativas	Indicadores		Factor	Comparación
		AVG	AVAC		
Huang, M., et al (2017)	Intervención	2.25	**1.71**	0.76	1 AVG = 0.76 AVAC
	Comparador	1.07	**0.76**	0.71	1 AVG = 0.71 AVAC
	Valor incremental	1.18	**0.95**	0.81	1 AVG = 0.81 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 0.81 AVAC si se emplea como referencia a Huang, M., et al. (2016). Entonces a partir de estas referencias se tendrá que la eficacia incremental de 0.16 AVG, obtenida del ensayo clínico KEYNOTE-010, expresada en términos de AVAC será equivalente a 0.13 AVAC. Luego el costo incremental por AVAC ganado que se podrá obtener será de S/ 4,910,298.

Entonces, para el caso bajo análisis, una aproximación utilizando indicadores de utilidad generaría probablemente que la RCEI estimada aumente aproximadamente entre 24%, considerando la fuente de información 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.

La Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) para atezolizumab

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

Cuadro 6. Resultados de la Ratio de Costo Efectividad Incremental

Alternativas	Eficacia (SG)	Costos (S/)	Eficacia Incremental (SG)	Costos Incrementales (S/)	Ratio de Costo Efectividad Incremental
Atezolizumab	1.31 años	S/ 361,080.00	0.45 años	S/ 358,939.19	**797,642.64 (**S/ **/** AVG***)**
Docetaxel	0.86 años	S/ 2,140.81	-	-	-

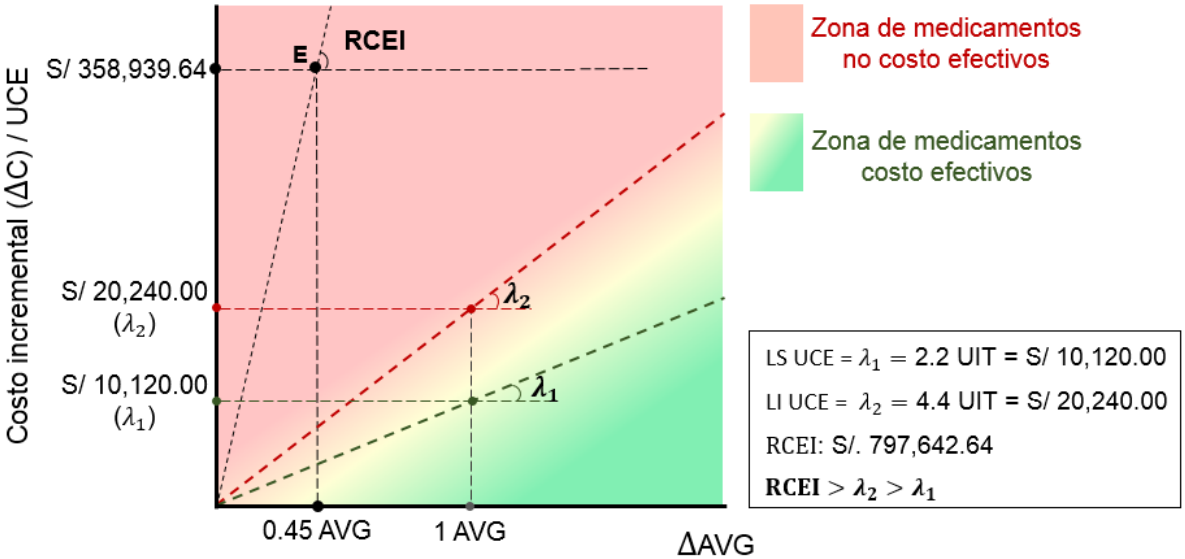
(*) AVG: Años de Vida Ganado.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico OAK 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 con Atezolizumab, se estima en S/ 797,642.64.

El plano de costo efectividad para atezolizumab

Considerando un umbral de costo efectividad comprendido entre 2.2 UIT y 4.4 UIT (S/ 10,120 y S/ 20,240, respectivamente)[6], 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.

En la figura 3 se observa la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (atezolizumab) y el comparador (docetaxel) se ubica por encima de los límites definidos por el umbral costo efectividad. Por lo tanto, según la evaluación realizada con la información de la SG proveniente del ensayo clínico OAK, 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.

Aproximación de los resultados por calidad de vida para atezolizumab

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 para la presente evaluación con el estudio de NICE (2018).

[6] Resolución Ministerial N.º 159-2022-MINSA.

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

Fuente	Alternativas	Indicadores		Factor	Comparación
		AVG	AVAC		
NICE (2018)	Intervención	2.20	**1.17**	0.53	1 AVG = 0.53 AVAC
	Comparador	1.11	**0.76**	0.68	1 AVG = 0.68 AVAC
	Valor incremental	1.09	**0.41**	0.38	1 AVG = 0.38 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 utiliza el 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 0.38 AVAC si se emplea como referencia a NICE (2018). Entonces a partir de estas referencias se tendrá que la eficacia incremental de 0.45 AVG, obtenida del ensayo clínico OAK, expresada en términos de AVAC será equivalente a 0.17 AVAC. Luego el costo incremental por AVAC ganado que se podrá obtener será de S/ 2,120,562.15.

Entonces, para el caso bajo análisis, una aproximación utilizando indicadores de utilidad generaría probablemente que la RCEI estimada aumente aproximadamente entre 166%, considerando la fuente de información 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 atezolizumab pueda ubicarse por debajo del umbral de costo efectividad.

La Razón Incremental de Costo Efectividad (RCEI) para nivolumab

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

Cuadro 8. Resultados de la Ratio de Costo Efectividad Incremental

Alternativas	Eficacia (SG)	Costos (S/)	Eficacia Incremental (SG)	Costos Incrementales (S/)	Ratio de Costo Efectividad Incremental
Nivolumab	1.12 años	S/ 698,405.04	0.41 años	S/ 693,997.49	**1,699,585.69 (S/ / AVG*)**
Docetaxel	0.71 años	S/ 4,407.49	-	-	-

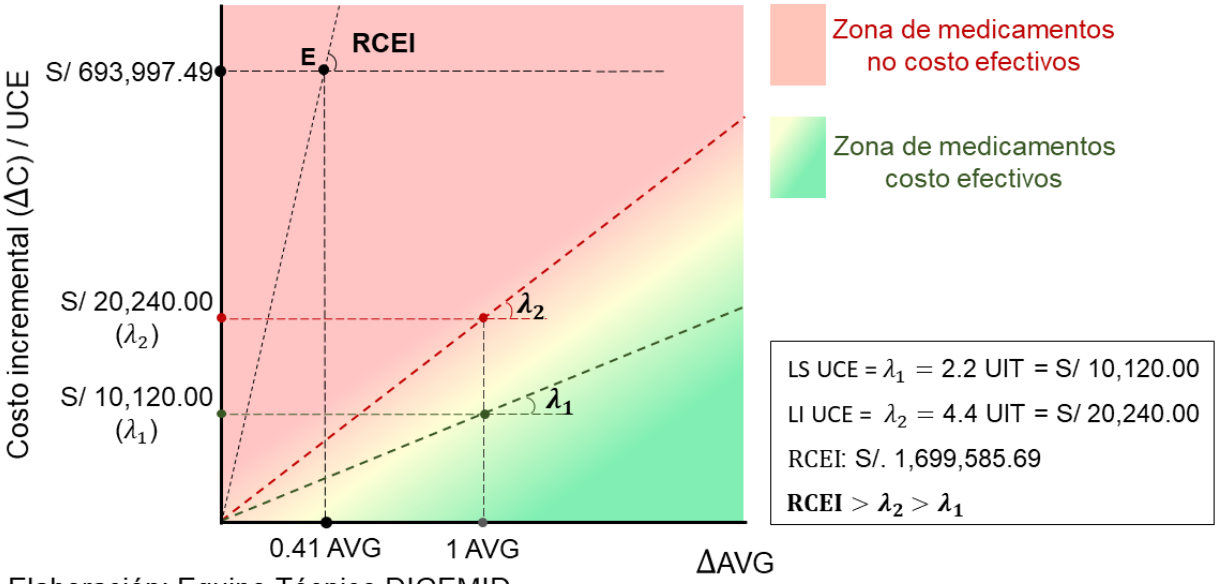
(*) AVG: Años de Vida Ganado.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Entonces, según la información de eficacia recogida del ensayo clínico CHECKMATE 017/057 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 nivolumab, se estima en S/ 1,699,585.69.

El plano de costo efectividad para nivolumab

Considerando un umbral de costo efectividad comprendido entre 2.2 UIT y 4.4 UIT (S/ 10,120.00 y S/ 20,240, respectivamente)[7], se presenta el plano de costo efectividad para evaluar si el medicamento de interés representa o no una alternativa costo efectiva.

Figura 4. Plano de costo efectividad para los medicamentos bajo evaluación



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En la figura 2 se observa que el valor de la RCEI correspondiente a la comparación entre la intervención (nivolumab) y el comparador (docetaxel) se ubica por encima de los límites definidos por el umbral costo efectividad. Por lo tanto, según la evaluación realizada con la información de la SG proveniente del ensayo clínico CHECKMATE 017 / 057, 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 nivolumab 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 de los diferentes escenarios para cada uno de los medicamentos de interés.

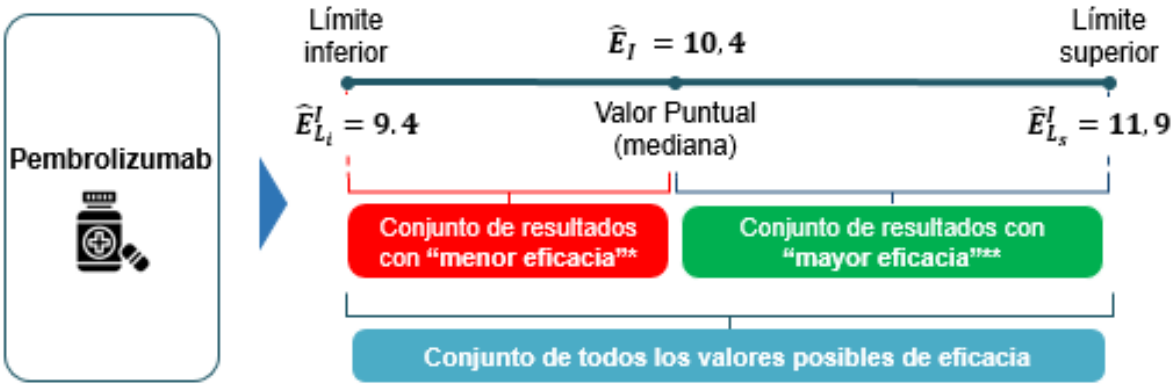
3.1. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida para pembrolizumab

Los niveles de eficacia que son empleados en el análisis de sensibilidad fueron recogidos del ensayo clínico KEYNOTE-010. Según este estudio el resultado para la SG del medicamento de interés se encuentra comprendido entre 10.4 meses y 13.1 meses, a un nivel de confianza del 95%, a partir de este rango de posibles resultados se construirán

[7] Resolución Ministerial N.º 159-2022-MINSA.

escenarios hipotéticos para la evaluación de la robustez de lo obtenido y detallado en la sección anterior.
Como se puede observar en la figura 5, 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 (11,8 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 5. Delimitación de los posibles resultados de Sobrevida Global (SG) para pembrolizumab, basado en el estudio de KEYNOTE-010.



(*) 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 ubican 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/ 3,766,720.01 por AVG) es menor en 5% a la ratio incremental inicial (cuadro 4A); 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.

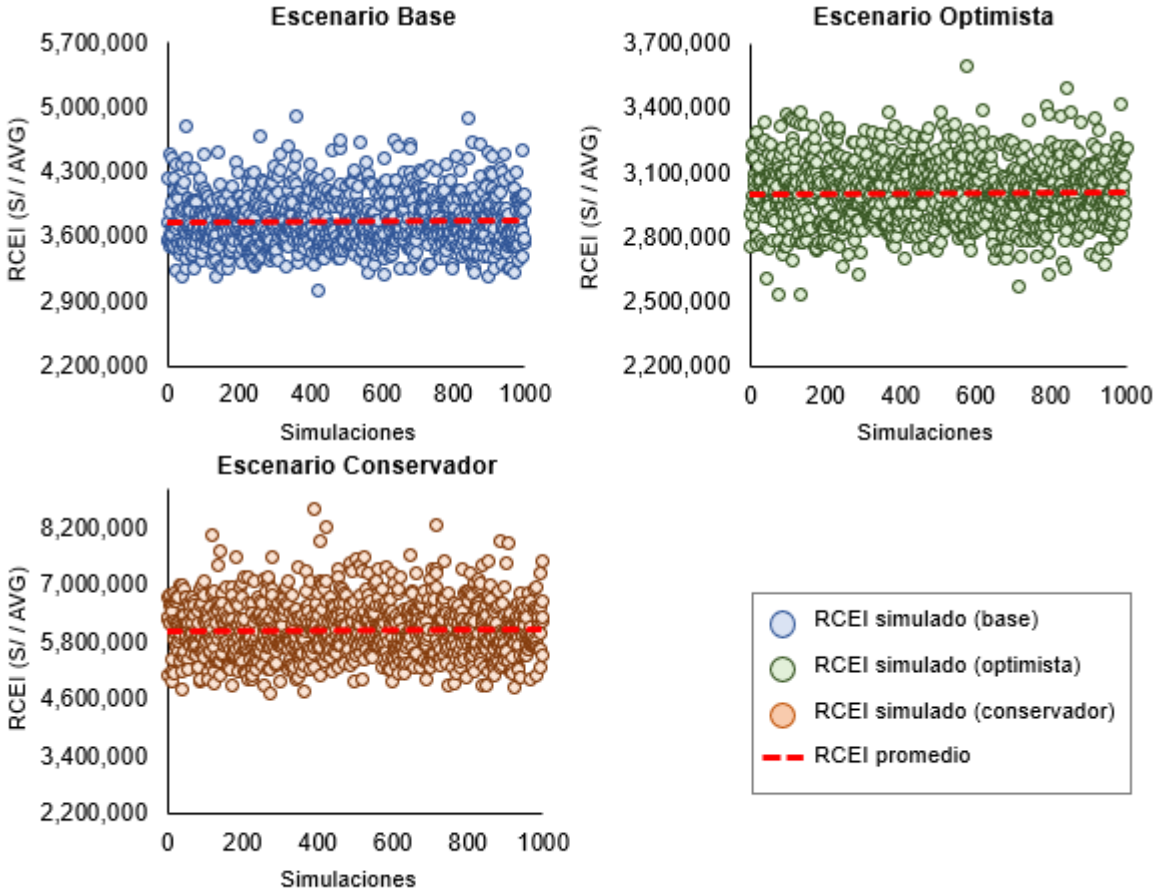
Cuadro N° 9. Resumen estadístico de las simulaciones de la RCEI

Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
RCEI simulado (S//AVG)		**RCEI simulado (S//AVG)**		**RCEI simulado (S//AVG)**	
Mínimo	3,016,818.47	**Mínimo**	2,530,468.62	**Mínimo**	4,719,762.12
Máximo	4,900,714.67	**Máximo**	3,594,945.23	**Máximo**	8,602,270.29
DE*	287,797.86	**DE***	150,220.82	**DE***	579,117.04
CV**	7.64%	**CV****	4,99%	**CV****	9.55%
Mediana	3,727,146.27	**Mediana**	3,007,094.99	**Mediana**	6,006,001.28
Promedio	**3,766,720.01**	**Promedio**	**3,007,835.34**	**Promedio**	**6,065,996.43**

(*) 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/ 3,007,835.34 por AVG) y conservador (S/ 6,065,996.43 por AVG), se observa que la primera de ellas es menor en 24% y la otra mayor en 53% 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 6. Dispersión de la RCEI simulado 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).

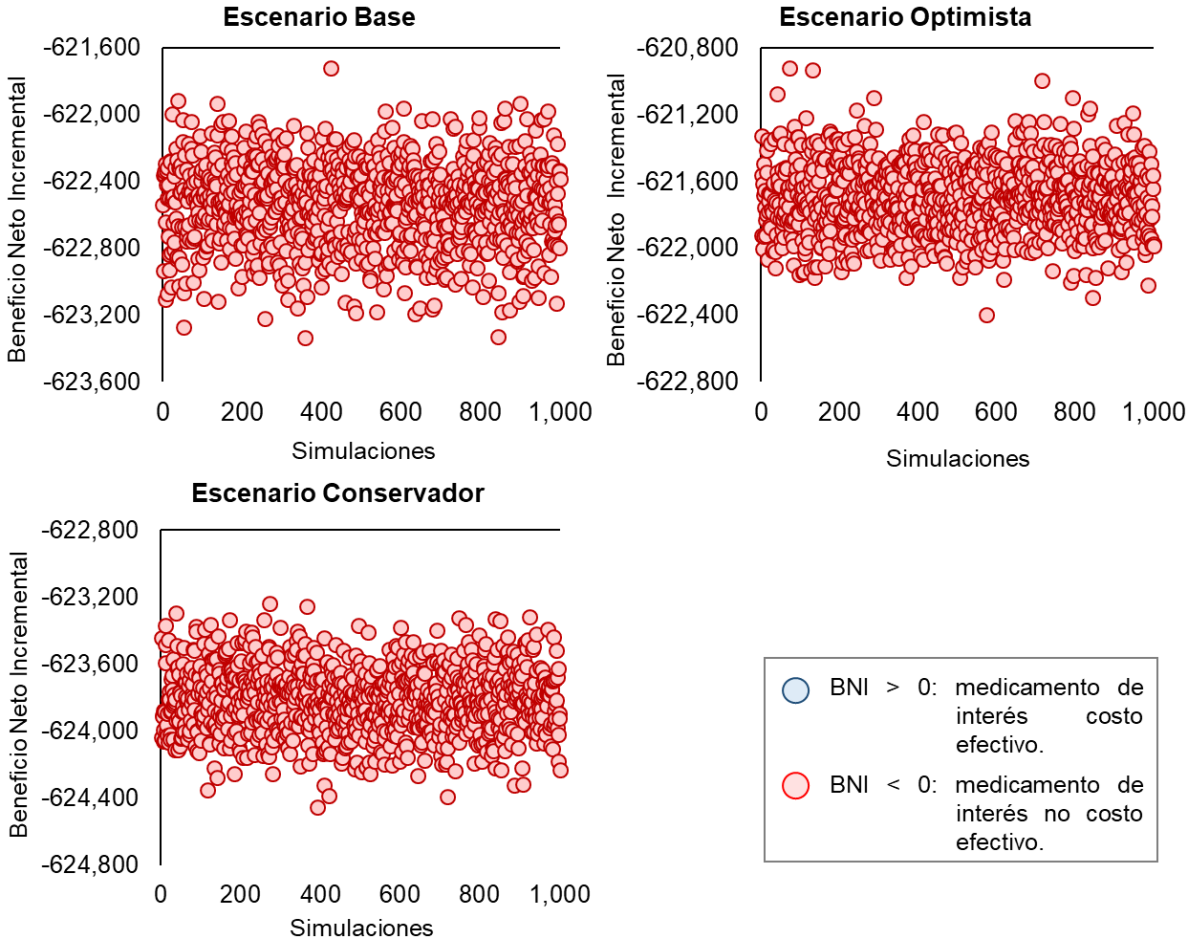
Cuadro N° 10. Resumen estadístico de las simulaciones de los BNI

Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
BNI simulado		**BNI simulado**		**BNI simulado**	
Mínimo	- 623,339.18	**Mínimo**	- 622,400.22	**Mínimo**	- 624,451.53
Máximo	- 621,724.89	**Máximo**	- 620,917.78	**Máximo**	- 623,240.07
DE*	249.59	**DE***	210.92	**DE***	196.43
CV**	-0.04%	**CV****	-0.03%	**CV****	-0.03%
Mediana	- 622,525.21	**Mediana**	- 621,711.31	**Mediana**	- 623,814.91
Promedio	**- 622,541.98**	**Promedio**	**- 621,701.85**	**Promedio**	**- 623,817.20**

(*) DE: desviación estándar / (**) CV: coeficiente de variación.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En el cuadro 10 se observa que el BNI promedio en los 3 escenarios son negativos, reflejando así que los costos de usar el medicamento siempre son mayores a sus beneficios.

Figura 7. Dispersión de los BNI simulados para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Finalmente, respecto al análisis de la dispersión de los resultados (figura 7), 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.

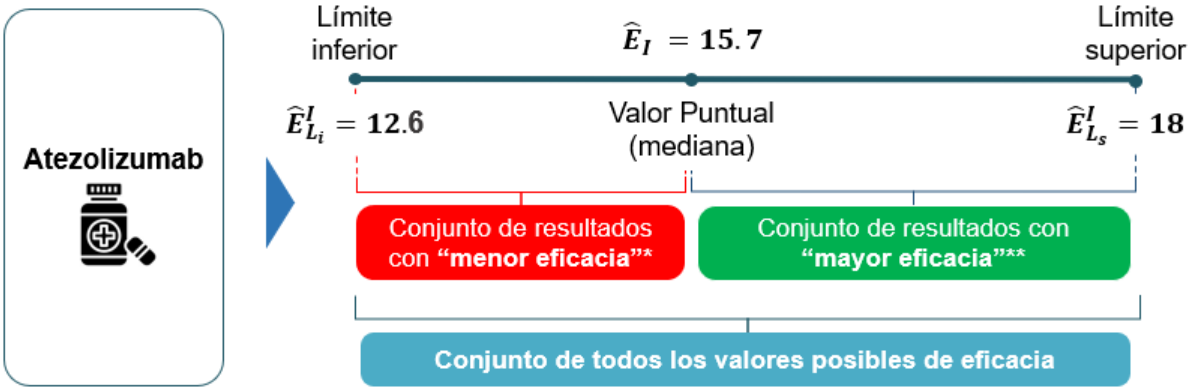
3.4. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida para atezolizumab

Los niveles de eficacia que son empleados en el análisis de sensibilidad fueron recogidos del ensayo clínico OAK. Según este estudio el resultado para la SG del medicamento de interés se encuentra comprendido entre 12.6 meses y 18.0 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 8, 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 (15.7 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 8. Delimitación de los posibles resultados de Sobrevida Global (SG) para el medicamento de interés, basado en el estudio de OAK.



(*) 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 ubican por encima del valor puntual.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

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*.

3.5. 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/ 882,707.73 por AVG) es mayor en 11% a la ratio incremental inicial (cuadro 4B); 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.

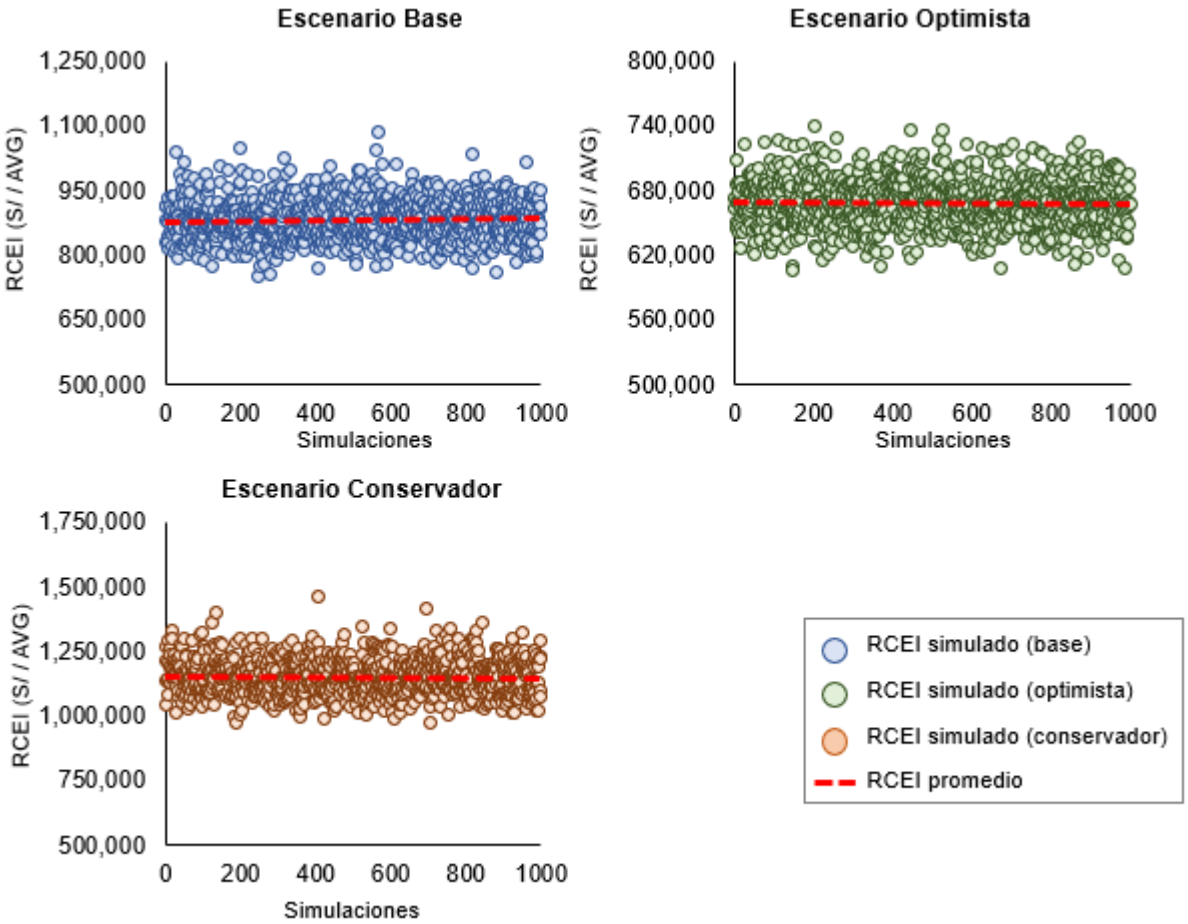
Cuadro N° 11. Resumen estadístico de las simulaciones de la RCEI

Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
RCEI simulado (S//AVG)		RCEI simulado (S//AVG)		RCEI simulado (S//AVG)	
Mínimo	753,099.07	Mínimo	605,559.35	Mínimo	971,523.22
Máximo	1,087,861.01	Máximo	739,205.20	Máximo	1,466,352.05
DE*	46,237.81	DE*	22,667.05	DE*	70,307.19
CV**	5.58%	CV**	3.39%	CV**	6.09%
Mediana	880,996.15	Mediana	668,186.25	Mediana	1,149,577.92
Promedio	882,707.73	Promedio	668,439.12	Promedio	1,153,579.15

(*) 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/ 668,439.12 por AVG) y conservador (S/ 1,153,579.15 por AVG), se observa que la primera de ellas es menor en 16% y la otra mayor en 45% a la ratio incremental inicial y, aún con estos cambios, se observa que en ninguno de los escenarios analizados el medicamento no es costo efectivo.

Figura 9. Dispersión del RCEI simulado para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

3.6. 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).

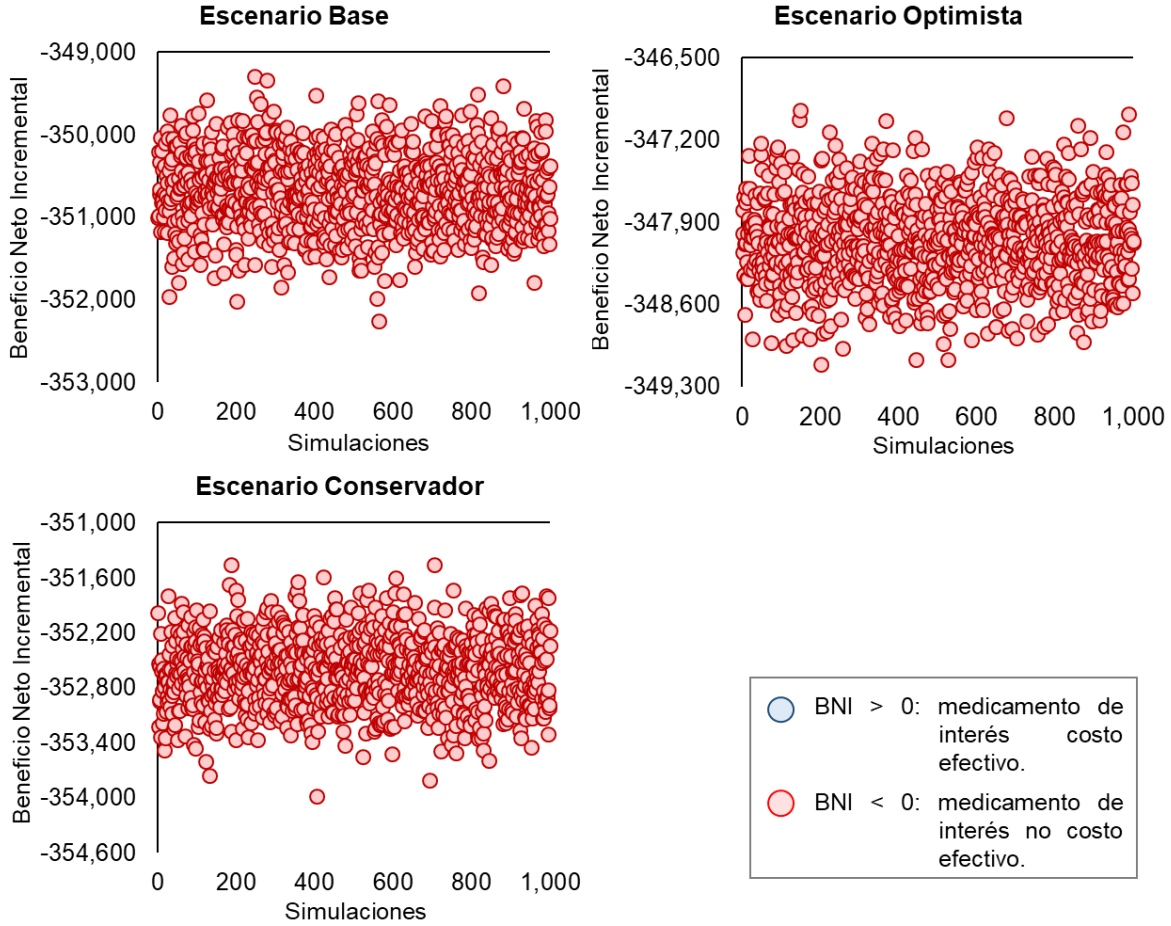
Cuadro N° 12. Resumen estadístico de las simulaciones de los BNI

Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
BNI simulado		**BNI simulado**		**BNI simulado**	
Mínimo	- 352,261.01	**Mínimo**	- 349,111.16	**Mínimo**	- 353,984.77
Máximo	- 349,292.48	**Máximo**	- 346,942.13	**Máximo**	- 351,461.32
DE*	456.39	**DE***	368.70	**DE***	381.22
CV**	-0.13%	**CV****	-0.11%	**CV****	-0.11%
Mediana	- 350,692.92	**Mediana**	- 348,066.58	**Mediana**	- 352,619.54
Promedio	**- 350,683.56**	**Promedio**	**- 348,058.22**	**Promedio**	**- 352,618.33**

(*) DE: desviación estándar / (**) CV: coeficiente de variación.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En el cuadro 12 se observa que el BNI promedio en los 3 escenarios son negativos, reflejando así que los costos de usar el medicamento siempre son mayores a sus beneficios.

Figura 10. Dispersión de los BNI simulados para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Finalmente, respecto al análisis de la dispersión de los resultados (figura 10), se puede observar que en ningún escenario los BNI estimados son mayores a cero, por el contrario,

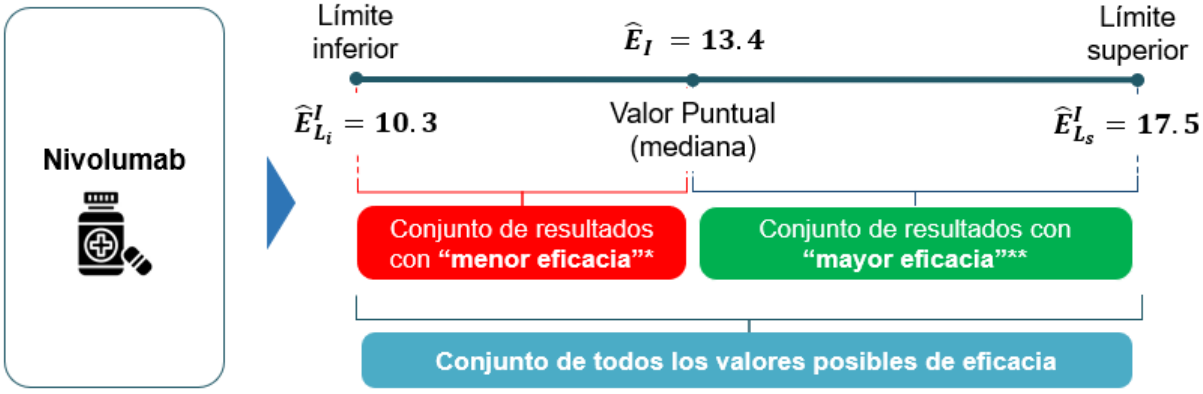
todos presentan valores negativos, en ese sentido, se puede sostener que el medicamento de interés sigue sin mostrar condiciones favorables para ser considerado costo efectivo.

3.7. Determinación del rango de posibles valores para la variable elegida para nivolumab

Los niveles de eficacia que son empleados en el análisis de sensibilidad fueron recogidos de los ensayos clínicos CheckMate 017 y CheckMate 057. Según estos estudios el resultado para la SG del medicamento de interés se encuentra comprendido entre 10.3 meses y 17.5 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 11, 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 (13.4 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 11. Delimitación de los posibles resultados de Sobrevida Global (SG) para el medicamento de interés, basado en los estudios CheckMate 017 y CheckMate 057.



(*) 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 ubican por encima del valor puntual.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

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*.

3.8. 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/ 1,449,438.80 por AVG) es menor en 15% a la ratio incremental inicial (cuadro 13); 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.

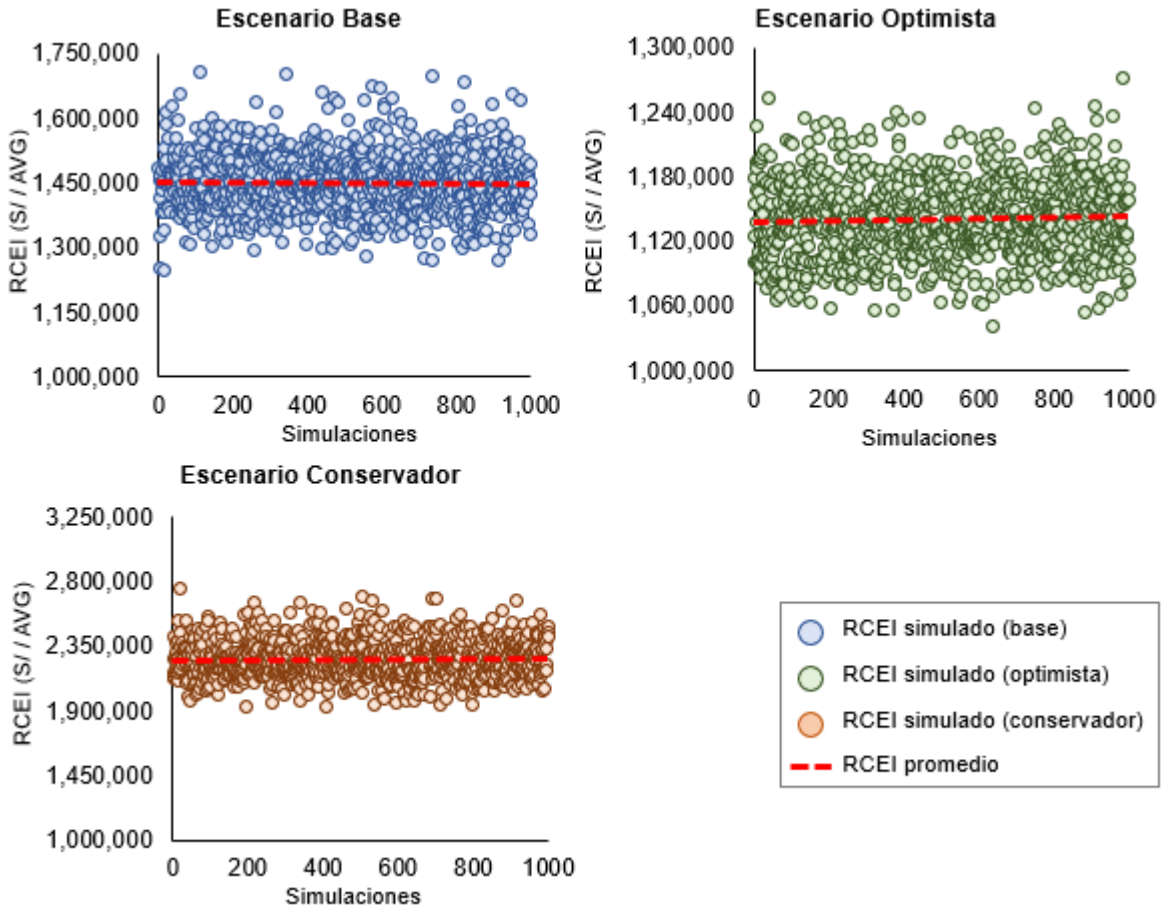
Cuadro N° 13. Resumen estadístico de las simulaciones de la RCEI

Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
RCEI simulado (S//AVG)		**RCEI simulado (S//AVG)**		**RCEI simulado (S//AVG)**	
Mínimo	1,247,113.40	**Mínimo**	1,041,771.36	**Mínimo**	1,925,078.52
Máximo	1,709,983.27	**Máximo**	1,271,561.34	**Máximo**	2,756,845.20
DE*	70,658.11	**DE***	36,745.86	**DE***	134,867.26
CV**	4.87%	**CV****	3.22%	**CV****	5.97%
Mediana	1,447,265.11	**Mediana**	1,140,120.57	**Mediana**	2,243,539.00
Promedio	**1,449,438.80**	**Promedio**	**1,141,355.53**	**Promedio**	**2,258,601.99**

(*) 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/ 1,141,355.53 por AVG) y conservador (S/ 2,258,601.99 por AVG), se observa que la primera de ellas es menor en 33% y la otra mayor en 33% 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 12. Dispersión del RCEI simulado para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

3.9. 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).

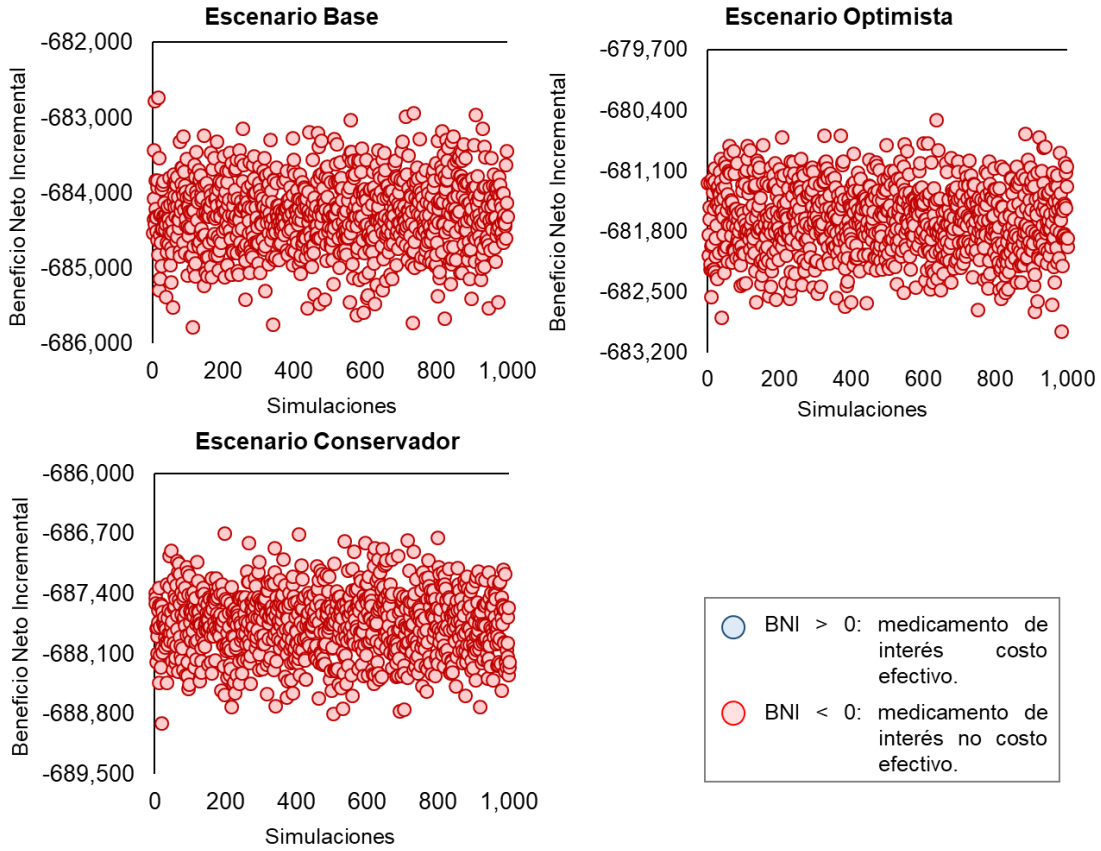
Cuadro N° 14. Resumen estadístico de las simulaciones de los BNI

Escenario Base		Escenario Optimista		Escenario Conservador	
BNI simulado		**BNI simulado**		**BNI simulado**	
Mínimo	- 685,783.08	**Mínimo**	- 682,950.83	**Mínimo**	- 688,902.35
Máximo	- 682,734.27	**Máximo**	- 680,514.20	**Máximo**	- 686,700.90
DE*	468.54	**DE***	395.01	**DE***	367.44
CV**	-0.07%	**CV****	-0.06%	**CV****	-0.05%
Mediana	- 684,291.94	**Mediana**	- 681,677.29	**Mediana**	- 687,736.62
Promedio	**- 684,283.74**	**Promedio**	**- 681,677.93**	**Promedio**	**- 687,756.53**

(*) DE: desviación estándar / (**) CV: coeficiente de variación.
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En el cuadro 14 se observa que el BNI promedio en los 3 escenarios son negativos, reflejando así que los costos de usar el medicamento siempre son mayores a sus beneficios.

Figura 13. Dispersión de los BNI simulados para cada escenario.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

Finalmente, respecto al análisis de la dispersión de los resultados (figura 13), 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.

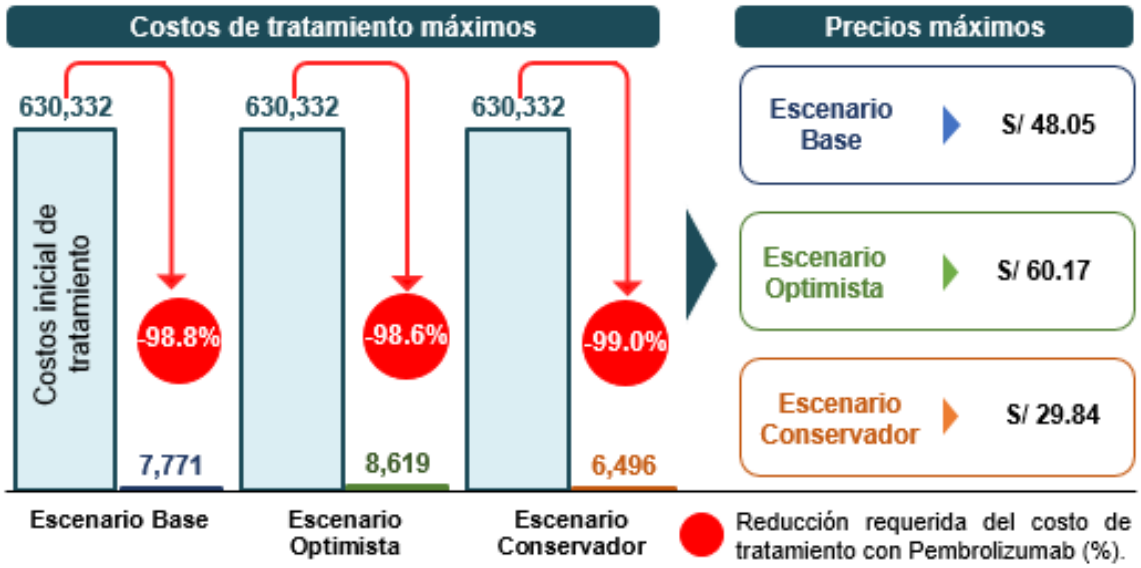
IV. ESTIMACIÓN DE CONDICIONES PARA LA COSTO-EFECTIVIDAD

En esta sección se presenta la estimación de los costos de tratamiento y precios máximos con los cuáles los medicamentos de interés podrían alcanzar la costo efectividad, tomando como punto de referencia el umbral de costo efectividad.

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/3,766,720.01 por AVG; $RCEI_{optimista}$ = S/3,007,835.34 por AVG y $RCEI_{conservador}$ = S/6,065,996.43 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° 14. Costos de tratamiento y precios unitarios máximos de pembrolizumab (1200mg/20ml) para alcanzar la costo – efectividad.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

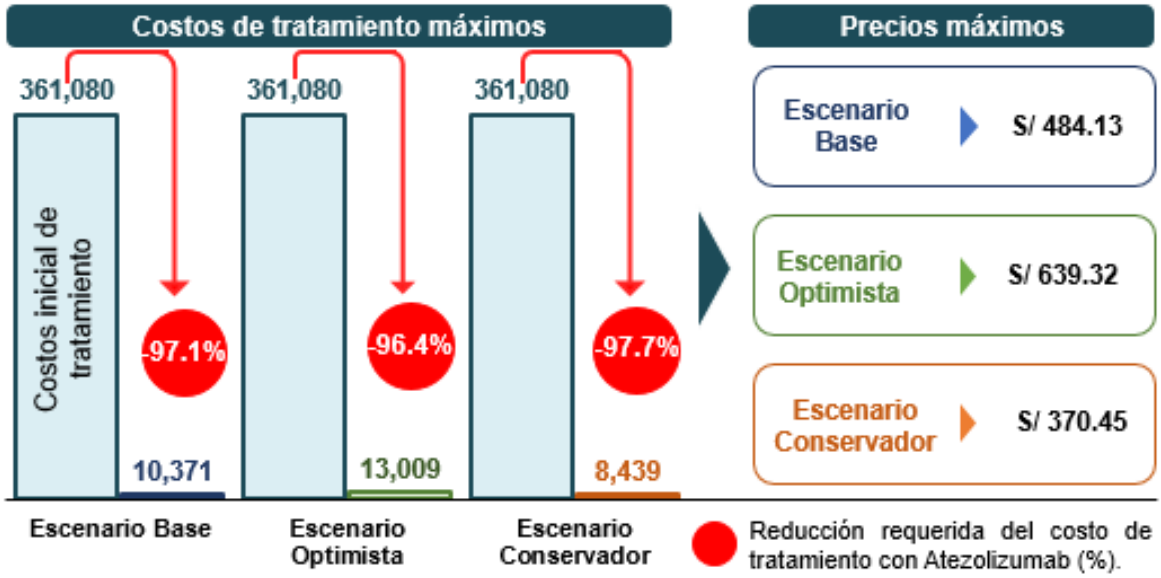
En la figura 14 se resume la estimación de los costos y precios máximos con los cuales el medicamento de interés podría alcanzar la costo efectividad. En el escenario base se observa que pembrolizumab alcanzaría la costo efectividad siempre que el costo de tratamiento con este fármaco se reduzca en aproximadamente 98.8% y los precios por unidad asciendan a S/ 48.05. 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 98.6% y precios de S/60.17); en cambio, de proporcionarse

menores niveles de eficacia se demandarían mayores reducciones y menores precios (escenario conservador: reducción de costos de 99.0% y precio de S/29.84).

Estimación de costos y precios máximos para atezolizumab

Los insumos requeridos para estimar los costos y precios máximos son las RCEI obtenidas en cada escenario ($RCEI_{base}$ = S/882,707.73 por AVG; $RCEI_{optimista}$ = S/668,439.12 por AVG y $RCEI_{conservador}$ = S/1,153,579.15 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° 15. Costos de tratamiento y precios unitarios máximos de atezolizumab (1200mg/20ml) para alcanzar la costo – efectividad.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

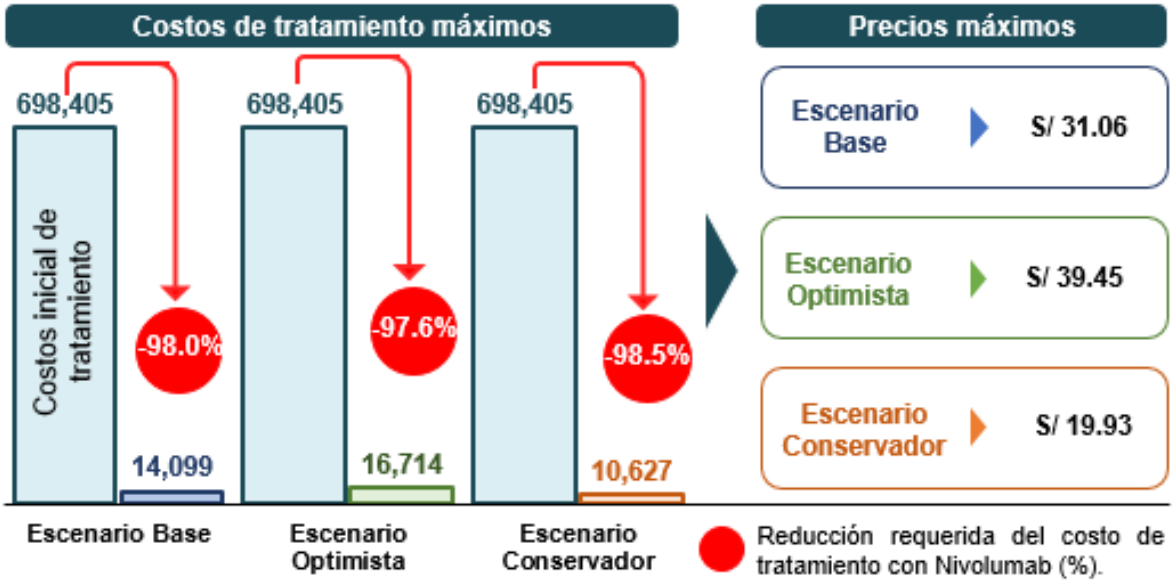
En la figura 6 se resume la estimación de los costos y precios máximos con los cuales el medicamento de interés podría alcanzar la costo efectividad. En el escenario base se observa que atezolizumab alcanzaría la costo efectividad siempre que el costo de tratamiento con este fármaco se reduzca en aproximadamente 97.1% y los precios por unidad asciendan a S/ 484.13. 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 96.4% y precios de S/639.32); en cambio, de proporcionarse menores niveles de eficacia se demandarían mayores reducciones y menores precios (escenario conservador: reducción de costos de 97.7% y precio de S/370.45).

Estimación de costos y precios máximos para nivolumab

Los insumos requeridos para estimar los costos y precios máximos son las RCEI obtenidas en cada escenario ($RCEI_{base}$ = S/ 1,449,438.80 por AVG; $RCEI_{optimista}$ = S/ 1,141,355.53 por AVG y $RCEI_{conservador}$ = S/ 2,258,601.99 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° 16. Costos de tratamiento y precios unitarios máximos de nivolumab (40mg/4ml) para alcanzar la costo – efectividad.



Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID.

En la figura 16 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 nivolumab alcanzaría la costo efectividad siempre que el costo de tratamiento con este fármaco se reduzca en aproximadamente 98.0% y los precios por unidad asciendan a S/ 31.06. 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 97.6% y precios de S/39.45); en cambio, de proporcionarse menores niveles de eficacia se demandarían mayores reducciones y menores precios (escenario conservador: reducción de costos de 98.5% y precio de S/19.93).

V. EVIDENCIA COMPARADA

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

Cuadro 15. Resumen de la evidencia comparada de evaluaciones económicas

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
Título: Atezolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de la quimioterapia **Autores:** NICE (2018). **País:** Inglaterra **Año:** 2018 **Institución:** NICE	El objetivo del comité de evaluadores del NICE fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria para Atezolizumab vs Docetaxel para personas con CPCNP metastásico localmente avanzado que han recibido un tratamiento de primera línea con quimioterapia.	**Intervención:** Atezolizumab **Comparador:** Docetaxel	Costo Efectividad	El comité de evaluadores del NICE realizaron un análisis de costo efectividad para Atezolizumab frente a Docetaxel. Así mismo, la evidencia clínica la obtuvieron del ensayo OAK, este fue un ensayo en adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad había progresado durante o después de 1 régimen de quimioterapia con platino. Para estimar la supervivencia general el NICE estimó y empleó datos de Kaplan-Meier.	El comité de evaluadores del NICE después de desarrollado el análisis de costo efectividad, mostraron como resultado que el RCEI estaba dentro del rango que se considera costo efectiva dentro de los recursos del NHS. (£ 50,000 - £ 100,000). (*) 1 libra esterlina (£) = 4.27 soles (valor referencial 2018)	El comité de evaluadores del NICE concluyó Atezolizumab en comparación con Docetaxel está dentro del rango que normalmente se considera costo efectivo de los recursos del NHS. Por lo tanto, Atezolizumab podría recomendarse para uso de rutina como una opción para personas con CPNM metastásico, 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.

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
Título: Nivolumab para el cáncer de pulmón no microcítico escamoso avanzado después de la quimioterapia. **Autores:** NICE (2020). **País:** Inglaterra **Año:** 2020 **Institución:** NICE	El objetivo del comité de evaluadores del NICE fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria para Nivolumab vs Docetaxel para personas con CPCNP escamoso después de la quimioterapia.	**Intervención:** Nivolumab **Comparador:** Docetaxel	Costo Efectividad	Los autores realizaron el análisis de costo efectividad de Nivolumab frente a docetaxel. El ensayo consideraron para la evidencia clínica fue CheckMate 017. Así mismo, pese a que en el ensayo no se especificó una regla de suspensión, el comité de evaluadores prefirió incluir dicha regla para Nivolumab. El comité concluyó que una regla de interrupción de 2 años para Nivolumab era apropiada porque era probable que el beneficio continuara después de suspenderlo. Además, no hubo nuevas pruebas que demostraran que continuar durante más tiempo proporcionara un beneficio adicional.	Los autores estimaron el costo y la eficacia incremental, donde obtuvieron un RCEI de £ 35,710* por AVAC ganado, esto incluía la regla de interrupción de 2 años. Por otro lado, consideraron 3 años de beneficio continúo una vez que se interrumpió el tratamiento, el RCEI más admisible era probablemente inferior a £ 40,168. (*) 1 libra esterlina (£) = 4.95 soles (valor referencial 2020)	El comité acordó, que las estimaciones de los RCEI están dentro del rango de lo que se considera costo - efectiva. Por lo tanto, Nivolumab podría recomendarse para tratar el CPCNP escamoso metastásico en adultos después de la quimioterapia, si se suspende a los 2 años el tratamiento interrumpido o antes si progresa la enfermedad.

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
Título: Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para PD-L1 después de la quimioterapia. **Autores:** Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia **País:** Inglaterra **Año:** 2017 **Institución:** NICE	El objetivo del comité de evaluadores del NICE fue de analizar la costo efectividad de Pembrolizumab vs Docetaxel para personas con CPCNP metastásico positivo para PD-L1 avanzado en 2 poblaciones según la puntuación de proporción tumoral (TPS).	**Intervención**: Pembrolizumab **Comparador**: Docetaxel	Costo Efectividad	El comité de evaluadores del NICE realizaron el análisis de costo efectividad de Pembrolizumab frente a Docetaxel, donde se supuso que a los 2 años todos los pacientes cuya enfermedad no había progresado suspenderían el tratamiento. Esta suposición se basaba en el protocolo de KEYNOTE-010. Para estimar la supervivencia general el NICE estimó y empleó datos de Kaplan-Meier.	Los autores realizaron el análisis de costo efectividad, donde el RCEI fue de £ 44,490* por AVAC ganado. Se exploró puntos de tiempo alternativos para extrapolar los datos del ensayo: 42, 52, 62, 72 y 82 semanas de datos de Kaplan-Meier. El comité acordó que el momento en que se aplica la distribución a los datos de Kaplan-Meier es arbitrario. Así mismo, se concluyó que los puntos de corte de 42 semanas y 82 semanas podrían excluirse de la consideración, ya que no eran plausibles. También se señaló que los puntos de corte de 52 semanas, 62 semanas y 72 semanas son plausibles, pero el RCEI ya no es muy sensible a la elección del punto de corte para modelar la supervivencia global. (*) 1 libra esterlina (£) = 4.28 soles (valor referencial 2017)	El comité concluyó, recomendar Pembrolizumab como una opción para el tratamiento del cáncer del pulmón no microcito positivo para PD-L1 metastásico en adultos que han recibido al menos una quimioterapia; solo si Pembrolizumab se suspende a los 2 años de tratamiento interrumpido y sin progresión documentada de la enfermedad.

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
Título: Atezolizumab para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. **Autores**: CADTH (2016) **País**: Canadá. **Año**: 2016 **Institución**: CADTH	El objetivo de los autores fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria para Atezolizumab vs Docetaxel para personas con CPCNP metastásico localmente avanzado que han progresado durante o después de la quimioterapia sistémica hasta la pérdida del beneficio clínico.	**Intervención:** Atezolizumab **Comparador:** Docetaxel Nivolumab Pembrolizumab	Costo Efectividad	Los autores elaboraron realizaron un análisis de costo efectividad de Atezolizumab en comparación con Docetaxel, Nivolumab y Pembrolizumab a partir de un modelo de supervivencia dividida en tres estados: supervivencia libre de progresión, supervivencia.	En comparación con Docetaxel, el modelo elaborado por el comité de evaluadores arroja una efectividad incremental de 0.38 por AVAC y 0.49 por AVG. Respecto a los resultados del análisis de costos efectividad, los ratios increméntales relacionados a la ganancia de un AVAC empleando Atezolizumab asciende a $ 215,028 y por AVG a $ 165,763. Así mismo, con Pembrolizumab presenta una efectividad incremental 0.01 por AVAC y 0.01 por AVG. En relación a los ratios incrementales se obtuvo $ 644,701 por AVAC, ($ 644,701 AVG). Con Nivolumab se puedo observar que presento mayores costos con una diferencia de - $ 4,206 y menor efectividad incremental de 0.02 por AVAC como por AVG. (*) 1 $ canadiense = 2.57 soles (valor referencial 2016)	Los autores concluyeron que los resultados de la comparación de tratamientos, indican una probable similitud en la eficacia entre Atezolizumab, Pembrolizumab y Nivolumab, así mismo una diferencia por AVAC muy reducida. Es por ello, que los cambios relativamente pequeños en los AVAC, producen que los cambio de los RCEI se vuelva sustanciales. Por lo tanto, la relación costo-efectividad entre las tres inmunoterapias es muy sensible por la diferencia de menores costos y AVAC.

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
Título: Nivolumab para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (escamosos y no escamosos) **Autores**: CADTH (2018). **País**: Canadá. **Año**: 2018. **Institución**: CADTH	El objetivo de los autores fue realizar una evaluación de tecnología sanitaria para Nivolumab frente Docetaxel para personas con CPCNP metastásico localmente avanzado. .	**Intervención**: Nivolumab **Comparador**: Docetaxel	Costo Efectividad	Los autores elaboraron un análisis de costo efectividad de Nivolumab en comparación con Docetaxel, para tumores escamosos y no escamosos. Se consideró un horizonte temporal de 5 años. Las consideraciones clínicas fueron tomadas en cuenta del ensayo clínico CheckMate 057 (tumores no escamosos) y del ensayo CheckMate 017 (tumores escamosos).	El modelo elaborado por el comité de evaluadores para tumores escamosos arroja una efectividad incremental máxima de 0.50 por AVAC, así mismo estiman el diferencial mínimo de 0.44 por AVAC. Para tumores no escamosos, arroja una efectividad incremental máxima de 0.44 por AVAC, así mismo estiman el diferencial mínimo de 0.34 por AVAC. Por otra parte, presentan una ganancia de 0.60 por AVG para tumores escamosos y 0.52 por AVG para tumores no escamosos. Respecto a los resultados del análisis de costos efectividad, se obtuvo que las ratios incrementales mínimos fue de $ 193,918 por AVAC para tumores escamosos y $ 183,386 por AVAC para tumores no escamosos. Las ratios incrementales máximos ascienden a $ 219,660 por AVAC para tumores escamosos y $ 236,851 por AVAC para tumores no escamosos. También se estimó los ratios por AVG, para tumores escamosos se obtuvo $ 160,718 por AVG y para tumores no escamosos $ 153,873 por AVG. (*) 1 $ canadiense = 2.59 soles (valor referencial 2018).	El comité acordó que tanto para pacientes con CPCNP escamosos y no escamosos Nivolumab no es costo efectiva.

Título / Autores / País / Año / Institución	Objetivos	Medicamento	Metodología	Análisis	Resultados	Conclusiones / Recomendaciones
Título: El efecto de las pruebas de PD-L1 sobre el análisis de costo efectividad y el impacto económico de los inhibidores de puntos de control inmunitarios para el tratamiento de segunda línea del CPCNP. **Autores**: Aguiar, PN., et al. (2017). **País**: Estados Unidos **Año**: 2017 **Institución**: European Society for Medical Oncology	El objetivo de los autores fue evaluar la costo efectividad y el impacto económico del tratamiento de segunda línea con Nivolumab, Pembrolizumab y atezolizumab frente a Docetaxel, con y sin el uso de la prueba PD-L1 para la selección de pacientes.	**Intervención**: Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab **Comparador**: Docetaxel	Costo Efectividad	Los investigadores realizaron un modelo de análisis de decisiones utilizando datos clínicos de estudios de fase III disponibles. (CheckMate 017, 057, KeyNote 010 y OAK Study). Se consideró un horizonte temporal de 5 años. El modelo comparó tres estrategias principales: muestra tumoral no analizada para la expresión de PD-L1 y todos los pacientes tratados tanto con docetaxel como inmunoterapia, por último, pacientes tratados según su estado de PD-L1: inmunoterapia para pacientes con expresión de PD-L1 del 1% o más y docetaxel para pacientes sin expresión de PD-L1. Así mismo, el brazo positivo de PD-L1 del modelo consideró umbrales del 1 %, 5 % y 10 % para Nivolumab y umbrales del 1 % y 50 % para Pembrolizumab según los datos disponibles, para Atezolizumab se consideró como positivos a todos los pacientes con una puntuación de expresión de PD-L1 superior a 1 entre células tumorales (TC) o células infiltrantes (IC).	- Pembrolizumab para los pacientes con PD-L1 ≥1%, presentó como resultado 0.346 por AVAC ganado (0.69 por AVG). Respecto a los resultados del ACE se obtuvo que el RCEI es de $98,421 ($49,007 por AVG). - Atezolizumab para los pacientes con PD-L1 (TC o IC) ≥1%, obtuvo 0.354 por AVAC (0.74 por AVG). Respecto a los resultados del ACE se obtuvo que el RCEI es $ 215,802 por AVAC ($ 103,095 por AVG). - Nivolumab para los pacientes con tumores escamosos con PD-L1 ≥ 5% ≥10%, obtuvo 0.417 por AVAC ganado (0.71 por AVG) y para los tumores no escamosos con PD-L1 ≥1%, ≥5% y ≥10% obtuvo 0.287 por AVAC ganado (0.53 por AVG). Respecto a los resultados del análisis de costo efectividad (ACE), se obtuvo que los RCEI para los tumores escamosos y no escamosos fueron $155,605* y $187,685 por AVAC ($91,034 y $102,896 por AVG), respectivamente. (*) 1 USD = 3.25 soles (valor referencial 2017).	Aunque Nivolumab y Atezolizumab están actualmente aprobados para los pacientes bajo análisis, desde el punto de vista de los pagadores, tratar solo a pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 podría disminuir el impacto presupuestario hasta en 50% y esto puede mejorar el acceso a estas terapias innovadoras para los pacientes que más se benefician en entornos con recursos limitados. Así mismo la selección de la terapia basada en la expresión de PD-L1 como biomarcador aumenta la costo efectividad y disminuye el impacto económico general de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario, y los años de vida salvados por estos medicamentos disminuiría.

Fuente: varios.
Elaboración: Equipo Técnico – DIGEMID.

VI. CONCLUSIONES

Pembrolizumab

El análisis de costo efectividad desarrollado para pembrolizumab como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL >=1%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico KEYNOTE 010, 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/ 3,766.720.01 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 99%, 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 Inglaterra, no se muestran relativamente en niveles altos para la realidad del sector salud y la recomendación es considerar a esta alternativa como un medicamento como una opción para el tratamiento del cáncer del pulmón no microcito positivo para PD-L1 metastásico en adultos que han recibido al menos una quimioterapia; solo si pembrolizumab se suspende a los 2 años de tratamiento interrumpido y sin progresión documentada de la enfermedad.

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, como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL >=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, sea una alternativa costo efectiva.

Atezolizumab

El análisis de costo efectividad desarrollado para atezolizumab como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL >=1%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico OAK, 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/ 882,707.73 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 atezolizumab podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta

alternativa se reduzca en promedio 97%, 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 atezolizumab, se observa que las ratios incrementales obtenidas en países como Inglaterra, no superan el umbral de costo efectividad y la recomendación es 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 atezolizumab, como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL >=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, sea una alternativa costo efectiva.

Nivolumab

El análisis de costo efectividad desarrollado para nivolumab como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL >=1%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico CheckMate 017 y CheckMate 057, 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/ 1,449,438.80 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 nivolumab podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en promedio 98%, 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 nivolumab, se observa que las ratios incrementales obtenidas en países como Inglaterra, se encuentran dentro del rango de lo que se considera un medicamento costo efectivo mientras que en Canadá la recomendación es considerar a esta alternativa como un medicamento no 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 nivolumab, como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con PDL >=10%, que progresaron a una primera línea de tratamiento con quimioterapia sola, sea una alternativa costo efectiva.

VII. LIMITACIONES

Es importante señalar que durante el desarrollo de la EETS se identificaron un conjunto de limitaciones, las cuales se enumeran 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 escaza 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

Aguiar, P. N., Jr, Perry, L. A., Penny-Dimri, J., Babiker, H., Tadokoro, H., de Mello, R. A., & Lopes, G. L., Jr (2017). The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 28(9), 2256–2263. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx305

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.

CADTH. (2016). Nivolumab (Opdivo) for non-small cell lung cancer. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nsclc_fn_egr.pdf

CADTH. (2018). Atezolizumab (Tecentriq) for non-small cell lung cancer. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_atezolizumab_tecentriq_nsclc_fn_egr.pdf

Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., Molina, J., Kim, J. H., Arvis, C. D., Ahn, M. J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Jr, Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet (London, England), 387(10027), 1540–1550. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7

Horn, L., Spigel, D. R., Vokes, E. E., Holgado, E., Ready, N., Steins, M., Poddubskaya, E., Borghaei, H., Felip, E., Paz-Ares, L., Pluzanski, A., Reckamp, K. L., Burgio, M. A., Kohlhäeufl, M., Waterhouse, D., Barlesi, F., Antonia, S., Arrieta, O., Fayette, J., Crinò, L., … Eberhardt, W. (2017). Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 35(35), 3924–3933. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062

Huang, M., Lou, Y., Pellissier, J., Burke, T., Liu, F. X., Xu, R., & Velcheti, V. (2017). Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States. Journal of medical economics, 20(2), 140–150. https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1230123

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. (2017). Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cel lung cancer after chemoterapy. Dispnible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/resources/pembrolizumab-for-treating-pdl1positive-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82604670410437

NICE. (2018). Atezolizumab for treating non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoterapy [ID970]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/documents/committee-papers-3

NICE. (2018). Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cáncer after chemoterapy [TA520]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta520

NICE. (2020). Nivolumab for advanced squamous non-samll-cell lung cáncer after chemoterapy. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta655/resources/nivolumab-for-advanced-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82609200334789

Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., Gadgeel, S. M., Hida, T., Kowalski, D. M., Dols, M. C., Cortinovis, D. L., Leach, J., Polikoff, J., Barrios, C., Kabbinavar, F., Frontera, O. A., De Marinis, F., Turna, H., Lee, J. S., Ballinger, M., … OAK Study Group (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet (London, England), 389(10066), 255–265. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X

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:

$$(\mathbf{1})\quad \mathbf{RCEI} = \frac{Costos\ Incrementales}{Resultados\ Incrementales} = \frac{\Delta Costos}{\Delta Resultados} = \frac{(C_A - C_B)}{(R_A - R_B)} = \frac{\Delta_C}{\Delta_R}$$

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

$$(\mathbf{2})\quad \frac{\Delta_C}{\Delta_R} < \lambda, \qquad si: \Delta_R > 0$$

Así también, se puede definir alternativamente la siguiente condición:

$$(\mathbf{3})\quad \frac{\Delta_C}{\Delta_R} > \lambda, \qquad si: \Delta_R < 0$$

Las notaciones (2) y (3) describen las condiciones para que la tecnología de interés pueda ser consideradas 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:

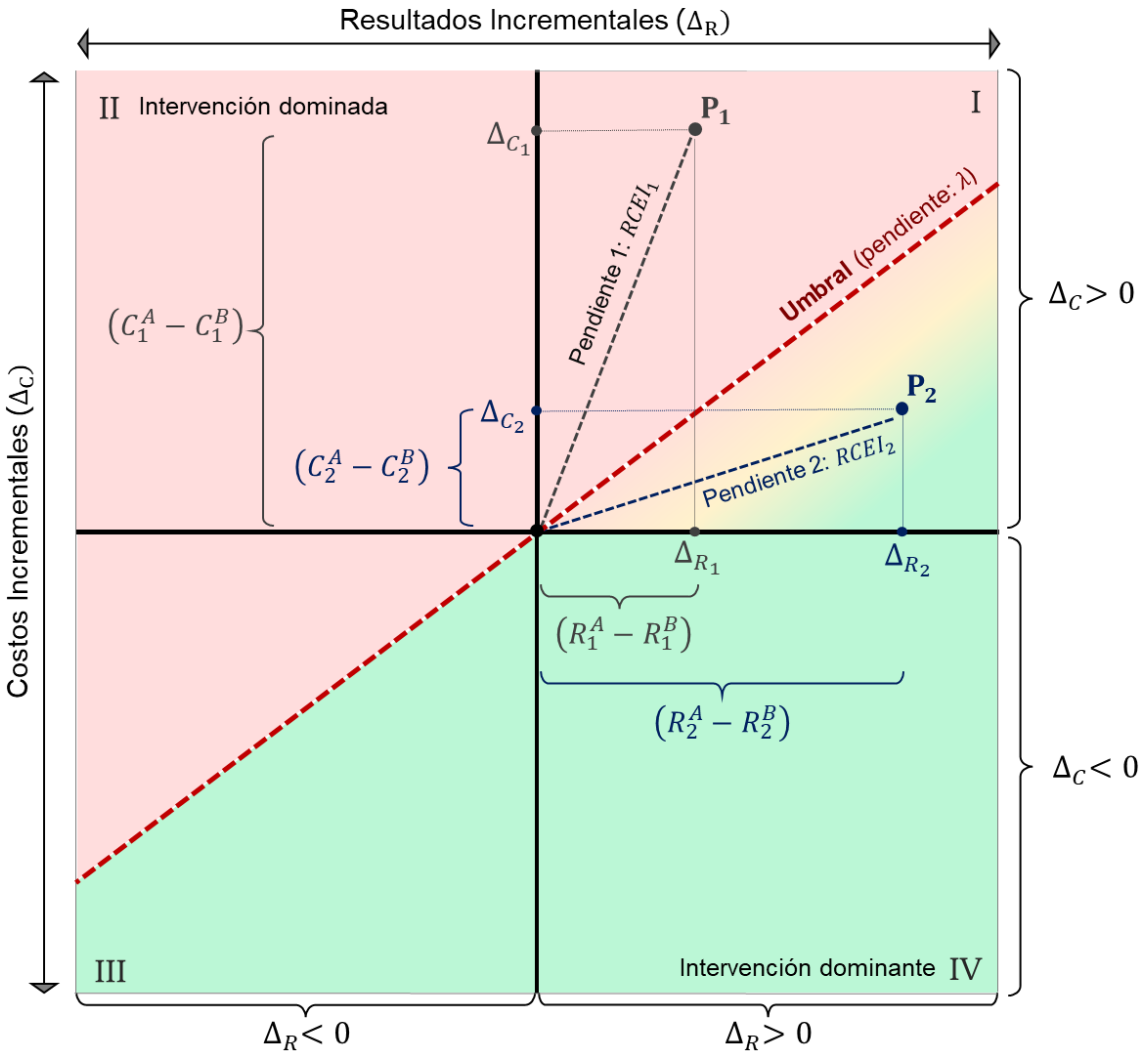
$$(4)\quad \mathrm{RCEM} = \frac{Costos\ Incrementales}{Resultados\ Incrementales} = \frac{\Delta Costos}{\Delta Resultados} = \frac{(C_A - 0)}{(R_A - 0)} = \frac{C_A}{R_A}$$

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 (Δ_C y Δ_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 (Δ_C/Δ_R), por ejemplo, en la figura 7, se aprecia que las líneas que unen el origen con los puntos $\mathbf{p_1}$ y $\mathbf{p_2}$ 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 $\boldsymbol{\lambda}$ 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 $\boldsymbol{\lambda}$ (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 $\boldsymbol{\lambda}$, 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 $\boldsymbol{\lambda}$.

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 (Δ_R, Δ_C) es menor a la pendiente de la recta que une el origen con la disponibilidad máxima de pago λ.

iii. Los Beneficios Netos Incrementales

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

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

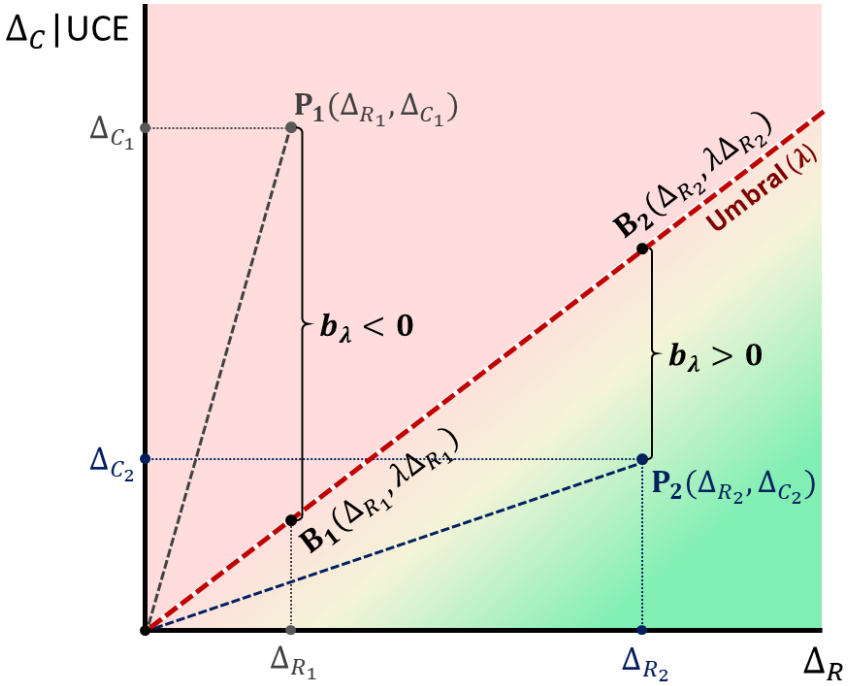
Como se observa en la ecuación 5, el BNI se obtiene como la diferencia entre el valor incremental de los resultados o beneficios que provee la alternativa de interés ($\Delta_R \lambda$) y sus

costos incrementales (Δ_C). Así, una intervención será considerada costo efectiva siempre y cuando cumpla la siguiente condición:

$$(\mathbf{6}) \quad b_\lambda > 0 \;\Rightarrow\; (\Delta_R\lambda - \Delta_C) > 0 \;\Rightarrow\; \Delta_R\lambda > \Delta_C$$

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.



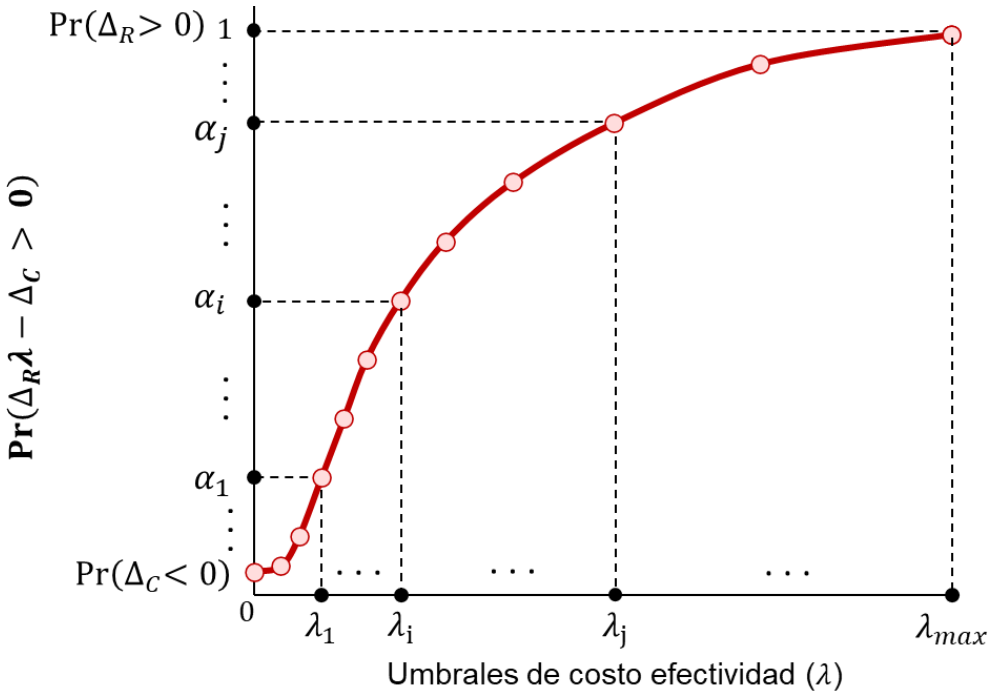
Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

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 (Δ_R, Δ_C) con el umbral (λ). 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 λ_1 se tendrá que $b_{\lambda_1} > 0$ con una probabilidad de α_1; es decir, la probabilidad de que la intervención de interés sea costo efectiva asciende a α_1. Así, en la medida que el umbral tienda a un λ_{max}, entonces, la probabilidad de tener un b_λ mayor a cero ($\Pr(\Delta_R\lambda - \Delta_C > 0)$) tenderá a uno. Por lo tanto, la curva de aceptabilidad refleja que, a mayor λ, mayor será la probabilidad de que el medicamento de interés sea costo efectiva.