



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Análisis de costo-efectividad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico en Colombia

Angie Liceth Yepes Hernández

Universidad Nacional de Colombia
Facultad De Ciencias
Departamento De Farmacia
Bogotá, Colombia
2023

Análisis de costo-efectividad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico en Colombia

Angie Liceth Yepes Hernández

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título

de:

Magister en Ciencias- Farmacología

Director (a):

Ph.D., MSc. QF Jorge Augusto Díaz Rojas

Línea de Investigación:

Farmacoeconomía

Grupo de Investigación:

Evaluación Económica de Tecnologías en Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad De Ciencias, Departamento De Farmacia

Bogotá, Colombia

2023

A mi familia, por su apoyo incondicional y ser mi principal fuente de motivación.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad



Angie Liceth Yepes Hernández

Fecha 29 - 11 - 2023

Resumen

Análisis de costo-efectividad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico en Colombia

Objetivo: Estimar la costo - efectividad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib como tratamientos de primera línea de pacientes con cáncer renal metastásico en Colombia

Métodos: Se construyó un modelo de supervivencia particionado de tres estados (supervivencia libre de progresión, supervivencia en progresión y muerte) para estimar los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) de tres alternativas terapéuticas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer renal metastásico (CRM) de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable: nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib comparado con sunitinib. Los datos de eficacia y seguridad se basaron en los resultados de los estudios CheckMate 214 y KEYNOTE-426. La evaluación económica se realizó desde la perspectiva del tercer pagador en Colombia y un horizonte temporal de 5 años. Los costos de tratamiento fueron estimados a partir de bases de datos y manuales tarifarios de Colombia. La estimación de los costos se realizó bajo dos escenarios diferenciados por la segunda línea de tratamiento. Se utilizó una tasa de descuento de 5% a los costos y beneficios. Los resultados fueron evaluados con el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Resultados: En el primer escenario, los costos de tratamiento fueron \$ 354.241.680 (sunitinib), \$713.422.858 (pembrolizumab + axitinib) y \$ 719.715.015 (nivolumab + ipilimumab). En el segundo escenario, los costos de tratamiento fueron \$ 354.241.680 (sunitinib), \$1.138.175.758 (pembrolizumab + axitinib) y \$1.086.695.432 (nivolumab + ipilimumab). Se estimó una ganancia de 0,42 años de vida y 0,26 AVAC para nivolumab +

ipilimumab comparado con sunitinib, 0,37 años de vida y 0,18 AVAC para pembrolizumab + axitinib comparado con sunitinib. El pembrolizumab + axitinib fue dominado por el nivolumab + ipilimumab en los dos escenarios. La razón de costo-efectividad incremental (RCEI) del nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib fue de \$ 1.098.260.790/AVAC (escenario 1) y \$ 2.201.050.419/AVAC (escenario 2), valores que estuvieron por encima del nivel de disposición a pagar en Colombia (\$23.313.600/AVAC). El análisis de sensibilidad probabilístico demostró la robustez de los resultados, las terapias combinadas tuvieron mejores resultados y mayores costos en el 92,0% de las simulaciones.

Conclusión El presente análisis indica que el nivolumab + ipilimumab y el pembrolizumab + axitinib no son terapias costo-efectivas en el tratamiento de pacientes con CRM de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable en Colombia.

Palabras clave: carcinoma de célula renal, evaluación económica, análisis de costo-efectividad, nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, axitinib, sunitinib

Abstract

A cost-effectiveness analysis of nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib compared with sunitinib in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Colombia

Objectives: To estimate the cost-effectiveness of nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib compared to sunitinib as first-line treatments for patients with metastatic renal cancer in Colombia

Methods: A three-state partitioned survival model (progression-free survival, progression survival, and death) was constructed to estimate the life years gained (LY) and the quality-adjusted life years (QALYs) of three therapeutic alternatives for first-line treatment of patients with intermediate/poor-risk metastatic renal cancer (mRC): nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib compared with sunitinib. Efficacy and safety data were based on the results of the CheckMate 214 and KEYNOTE-426 clinical trials. The economic evaluation was carried out from the perspective of the third payer in Colombia and a time horizon of 5 years. Treatment costs were estimated from Colombian databases and tariff manuals. Cost estimation was performed under two scenarios differentiated by the second line of treatment. A 5% discount rate was applied to costs and benefits. The results were evaluated with deterministic and probabilistic sensitivity analysis.

Results: Costs were estimated under two differentiated scenarios regarding to second line. In the first scenario, the treatment costs were \$354.241.680 (sunitinib), \$713.422.858 (pembrolizumab + axitinib) and \$719,715,015 (nivolumab + ipilimumab). In the second scenario, the treatment costs were \$354.241.680 (sunitinib), \$1.138.175.758 (pembrolizumab + axitinib) and \$1.086.695.432 (nivolumab + ipilimumab). It was estimated 0,42 LY and 0,26 QALYs for nivolumab + ipilimumab compared with sunitinib, 0,37 LY and

0,18 QALYs for pembrolizumab + axitinib compared with sunitinib. Pembrolizumab + axitinib was dominated by nivolumab + ipilimumab in both scenarios. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of nivolumab + ipilimumab compared to sunitinib was \$1.098.260.790/QALY (scenario 1) and \$2.201.050.419 (scenario 2), these values were above the willingness to pay threshold in Colombia (\$23.313.600 /QALY). The probabilistic sensitivity analysis demonstrated the robustness of the results, the combined therapies had better results and higher costs in 92,0% of the simulations.

Conclusion: The present analysis indicates that nivolumab + ipilimumab and pembrolizumab + axitinib are not cost-effective therapies in the treatment of patients with intermediate/poor risk clear cell mRC in Colombia.

Keywords: renal cell carcinoma, economic evaluation, cost-effectiveness analysis, nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, axitinib, sunitinib

Contenido

	Pág.
Aspectos generales.....	3
1.1 Planteamiento del problema.....	3
1.2 Objetivos.....	5
1.2.1 Objetivo general.....	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
Antecedentes – Marco teórico.....	6
2.1 Antecedentes.....	6
2.1.1 Cáncer Renal metastásico.....	6
2.1.2 Pembrolizumab más Axitinib.....	7
2.1.3 Nivolumab más ipilimumab.....	8
2.1.4 Sunitinib.....	8
2.1.5 Evaluaciones económicas.....	9
2.2 Marco Teórico.....	12
2.2.1 Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	12
2.2.2 Evaluaciones económicas.....	13
2.2.3 Análisis costo - beneficio.....	13
2.2.4 Análisis de costo - efectividad.....	13
2.2.5 Análisis de minimización de costos.....	13
2.2.6 Análisis de costo - utilidad.....	14
Metodología.....	15
3.1 Efectividad y seguridad.....	15
3.2 Pregunta de investigación.....	16
3.3 Tecnologías sanitarias.....	16
3.3.1 Nivolumab + ipilimumab.....	16
3.3.2 Pembrolizumab + axitinib.....	17
3.3.3 Sunitinib.....	17
3.4 Definición de los desenlaces o resultados en salud.....	17
3.5 Perspectiva.....	17
3.6 Definición del horizonte temporal.....	19
3.7 Estimación de los costos de tratamiento.....	19
3.8 Definición de la Tasa de descuento.....	21
3.9 Diseño del estudio y estructura del modelo farmacoeconómico.....	22
3.10 Supuestos.....	24
3.11 Estimación de los parámetros del modelo.....	24
3.11.1 Estimación de parámetros clínicos.....	24
3.12 Eventos adversos.....	26
3.13 Utilidades.....	26

3.14	Análisis de costo - efectividad	26
3.15	Análisis de Sensibilidad	27
Resultados	29
4.1	Eficacia y seguridad	29
4.1.1	Evaluación de la evidencia	32
4.2	Estimación de costos	33
4.3	Parámetros clínicos	35
4.3.1	Supervivencia global y supervivencia libre de progresión	35
4.4	Eventos adversos	38
4.5	Utilidades	38
4.6	Análisis de costo - efectividad	38
4.7	Análisis de sensibilidad	41
4.7.1	Análisis de sensibilidad univariado	41
4.7.2	Análisis de sensibilidad probabilístico	42
Discusión de resultados	45
Conclusiones	51
Bibliografía	55
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de las evaluaciones económicas	63
Anexo 2. Estrategia de búsqueda para la eficacia y seguridad	65
Anexo 3. Diagrama PRISMA	66
Anexo 4. Evaluación de la certeza de la evidencia	67
Anexo 5. Estimación de costos primera línea de tratamiento	71
Anexo 6. Estimación de costos de administración de la primera línea	74
Anexo 7. Estimación de costos en segunda línea de tratamiento por progresión después de pembrolizumab + axitinib (escenario 1)	75
Anexo 8. Estimación de costos en segunda línea de tratamiento por progresión después de nivolumab + ipilimumab (escenario 1)	77
Anexo 9. Estimación de costos en segunda línea de tratamiento por progresión de la enfermedad (escenario 2)	79
Anexo 10. Cuidados Paliativos	80
Anexo 11. Estimación de costos eventos adversos	82
Anexo 12. Modelo Farmacoeconómico	89

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1 Estados de salud a partir de modelo de supervivencia particionado	22
Figura 2. Modelo económico	23
Figura 3. Estimación de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de nivolumab + ipilimumab	36
Figura 4. Estimación de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de pembrolizumab + axitinib	37
Figura 5. Estimación de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de sunitinib	37
Figura 6. Plano de costo-efectividad escenario 1	40
Figura 7. Diagrama de tornado nivolumab + ipilimumab vs sunitinib (escenario 1)	41
Figura 8. Diagrama de tornado nivolumab + ipilimumab vs sunitinib (escenario 1)	42
Figura 9. Análisis de sensibilidad probabilístico escenario 1. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib	43
Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico escenario 2. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib	43
Figura 11. Curva de aceptabilidad escenario 1. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib	44
Figura 12. Curvas de aceptabilidad escenario 2. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib	44

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Criterios del IMDC para la estratificación del riesgo del CR metastásico	6
Tabla 2. Pregunta PICO (población, intervención, comparador y desenlaces)	16
Tabla 3. Escenarios para la estimación de costos de acuerdo con la indicación aprobada en Colombia	20
Tabla 4. Características de los estudios clínicos fase III incluidos de pacientes con CRM de célula clara	31
Tabla 5. Evaluación del riesgo de sesgo	32
Tabla 6. Costos estimados para la primera línea de tratamiento	33
Tabla 7. Costos estimados para la segunda línea de tratamiento (Escenario 1).....	34
Tabla 8. Costos estimados para la segunda línea de tratamiento (Escenario 2).....	34
Tabla 9. Costos estimados para el manejo de eventos adversos	35
Tabla 10. Valores de AIC de las funciones de distribución.....	35
Tabla 11. Distribuciones de probabilidad de las curvas SG y SLP	36
Tabla 12. Tabla de los eventos adversos y probabilidades	38
Tabla 13. Utilidades incluidas en la evaluación económica.....	38
Tabla 14. Análisis de costo-efectividad incremental Escenario 1	39
Tabla 15. Análisis de costo-efectividad incremental Escenario 2	39
Tabla 16. Intervenciones y sus relaciones costo-efectividad después de aplicar los principios de dominancia	41

Introducción

En el mundo se estiman 431.288 casos nuevos de cáncer renal (CR) en el año, constituyendo el 2,2% de todos los diagnósticos de cáncer con una incidencia de 5,5 por cada 100.000 habitantes, dos tercios de los diagnósticos de CR se realizan en hombres, y en general se estiman alrededor de 179.000 muertes en el mundo (GLOBOCAN., 2022). El CR comprende un grupo heterogéneo de subtipos de cáncer y son clasificados de acuerdo con las características genéticas, moleculares e histológicas, esta última categoría incluye el CR de célula clara, el CR papilar (tipos 1 y 2) y el CR cromóforo (Capitanio & Montorsi, 2016). El tipo histológico más común es el cáncer renal de célula clara (75% de los casos), los tumores papilares ocurren en el 10% de los casos y es el segundo subtipo histológico más común (Vogelzang & Stadler, 1998).

El CRM es el cáncer más letal al nivel del tracto urinario, con una supervivencia de 12 % a los 5 años. Cuando el CR es diagnosticado en el estadio I localizado la supervivencia es del 93% a los 5 años y del 72,5 % en el estadio II/III (compromiso de los ganglios linfáticos locales), el riesgo de muerte es mayor en pacientes con enfermedad metastásica (alrededor del 30% presentan CRM en el diagnóstico inicial y aproximadamente el 30% recurren después de la cirugía) (Hsieh et al., 2017).

Los determinantes de riesgo que han sido vinculados al CR incluyen la predisposición genética, la obesidad, la hipertensión arterial y el tabaquismo (Hsieh et al., 2017). A nivel hereditario, la mutación en el gen de von Hippel-Lindau (VHL) ocasiona la acumulación de los factores inducibles por hipoxia en las células, que a su vez activan genes implicados en la angiogénesis (como el VEGF) u otros genes relacionados con el crecimiento celular (Makhov et al., 2018; Osawa et al., 2019).

Las terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como sunitinib, se consideraban el estándar de tratamiento (tratamiento sistémico) de primera línea de pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico (CRM). En la

actualidad, guías como la National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), guía de la Asociación Canadiense de Urología y la guía de la Asociación Europea de Urología (Canil et al., 2021; Ljungberg et al., 2022; Motzer, Jonasch, et al., 2022) describen como tratamiento de elección para el CRM en primera línea las terapias combinadas basadas en los inhibidores de punto de control inmunológico (ICI). Los estudios clínicos han demostrado que la combinación de diferentes mecanismos de acción agrega un beneficio clínico al tratamiento de pacientes con CRM, los resultados demostraron mejoras significativas en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con el tratamiento estándar, por lo que las terapias combinadas basadas en los ICI se ha convertido en los nuevos estándares de atención (Monteiro et al., 2020; Quhal et al., 2021).

Considerando que las terapias combinadas basadas en los ICI han generado un nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer y que la incidencia del CRM ha aumentado durante la última década, desde 2014 la investigación clínica ha estudiado seis nuevas combinaciones basadas en los ICI para el tratamiento del CRM, los cuales demostraron una eficacia clínica significativa en comparación con el estándar de atención de la monoterapia con sunitinib (Bosma et al., 2022; Fiebig & Kraywinkel, 2019), estas nuevas combinaciones incluyen pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab, nivolumab + cabozantinib, lenvatinib + pembrolizumab, atezolizumab + bevacizumab, y avelumab +axitinib.

En Colombia, las combinaciones nivolumab + ipilimumab y pembrolizumab + axitinib son las únicas aprobadas para el tratamiento de pacientes con CRM en primera línea y se espera que sean incluidas en la práctica clínica para el tratamiento del CR avanzado/metastásico, en concordancia con las recomendaciones de las guías emitidas por las comunidades científicas a nivel internacional. Sin embargo, los altos precios asociados al tratamiento con los ICI generan desafíos en la asignación eficiente recursos, especialmente en un país de recursos limitados como Colombia; por lo que es necesario medir, valorar y comparar los costos y resultados clínicos de las diferentes intervenciones, a fin de dar soporte para la toma de decisiones clínicas, políticas y económicas. Por lo anterior, el presente trabajo desarrolla una evaluación económica para determinar la alternativa terapéutica costo-efectiva para el sistema de salud colombiano, de acuerdo con los resultados eficacia, seguridad y costos asociados a cada tratamiento.

Aspectos generales

1.1 Planteamiento del problema

En Colombia, para el 2020 la prevalencia del CR se estimó en una relación de 12.7 casos por cada 100.000 habitantes, la incidencia de 4,2 por cada 100.000 habitantes y mortalidad de 1.2 por cada 100.000 habitantes (GLOBOCAN., 2022). En los próximos años se prevé que la carga de la enfermedad aumente en el país, teniendo en cuenta que la incidencia de CR aumenta con la edad (>60 años) (Hsieh et al., 2017a; Makhov et al., 2018), la esperanza de vida se proyecta que aumente a 78,8 años en el 2030 (DANE, 2022) y se estima que los países de bajos ingresos tengan un comportamiento similar a los países de mayores ingresos, en donde las tasas de incidencia del CR han ido en aumento (Capitanio & Montorsi, 2016).

Asimismo, en la mayoría de los casos el CR se detecta incidentalmente por imágenes diagnósticas (resonancia magnética nuclear, una tomografía computarizada o una ecografía) (Fiebig & Kraywinkel, 2019) y en estadios avanzados, cerca del 90% de los individuos son asintomáticos y no presentan dolor de espalda, fatiga, anemia, hematuria y la pérdida de peso, que son los síntomas de presentación más comunes de la enfermedad (Vogelzang & Stadler, 1998). Una vez el tumor se ha propagado a otros órganos (metástasis), en el diagnóstico se recomienda iniciar con terapia sistémica, dado que es poco frecuente la resección quirúrgica del cáncer local si existe una extensión tumoral clínicamente evidente (Vogelzang & Stadler, 1998).

En el tratamiento sistémico, los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) han sido las terapias más empleadas en los últimos años, actuando sobre la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ya que los tumores del CR son altamente vascularizados (Hsieh et al., 2017). Sin embargo, los avances sobre el entendimiento molecular han demostrado la resistencia a estas terapias, y por lo tanto, nuevas dianas

4 ACE del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del CRM en Colombia

terapéuticas y medicamentos han sido objeto de investigación (Makhov et al., 2018). Algunos de los mecanismos de resistencia a los TKIs incluyen el secuestro lisosomal, la activación de otras vías para la angiogénesis y la interacción con los transportadores ABC (Makhov et al., 2018).

De acuerdo con lo anterior, las investigaciones clínicas en CR han propuesto el uso de combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción y con efecto sinérgico para obtener un mejor beneficio clínico (Makhov et al., 2018), siendo así, que las terapias basadas en los ICI (nivolumab+ ipilimumab y pembrolizumab+ axitinib) se han convertido de elección para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM con pronóstico intermedio/desfavorable (Canil et al., 2021; Escudier et al., 2019; Motzer, Jonasch, et al., 2022).

Sin embargo, se debe considerar que los altos precios asociados al tratamiento con los ICI generan desafíos en la asignación eficiente recursos en el sistema de salud. Si bien, en Colombia los precios del pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, axitinib están regulados de acuerdo con la circular 12 del 2021, se debe medir, valorar y comparar estas tecnologías al considerar que los resultados clínicos y los costos entre los tratamientos son diferentes. Además, que son tecnologías incluidas dentro del plan de beneficios en salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) según la resolución número 2292 de 2021.

En concordancia con los principios de competencia y eficiencia de la esta resolución, es necesario realizar la comparación de estas estrategias terapéuticas por medio de una evaluación económica (análisis de costo-efectividad) aplicado al contexto colombiano. Este análisis permitiría soportar la elección de la terapia, si alguna de las nuevas alternativas terapéutica resultara costo-efectiva de acuerdo con la disposición a pagar, los pagadores podrían aumentar el acceso a la inmunoterapia para los pacientes con CRM.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Estimar la costo-efectividad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib como tratamientos de primera línea de pacientes con cáncer renal metastásico en Colombia.

1.2.2 Objetivos específicos

- Evaluar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de las alternativas nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer renal metastásico.
- Estimar los costos en Colombia asociados al tratamiento de primera línea con nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib de pacientes con cáncer renal metastásico, desde la perspectiva del tercer pagador.
- Construir el modelo farmacoeconómico para evaluar la costo-efectividad del tratamiento de primera línea con nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib de pacientes con cáncer renal metastásico.

Antecedentes – Marco teórico

2.1 Antecedentes

2.1.1 Cáncer Renal metastásico

Los avances científicos y tecnológicos han permitido tener una mejor comprensión biológica, molecular y de la patología por lo que nuevos tratamientos han sido investigados y desarrollados para los estadios avanzados y de mal pronóstico. El modelo del *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC, por sus siglas en inglés) ha sido el más útil para la estratificación, definición del pronóstico y la selección de la terapia en la práctica clínica, la tabla 1 define los parámetros para la estratificación del pronóstico del CR. La definición de la progresión de la enfermedad está establecida por los criterios RECIST, lo que incluye un aumento del 20% o más en la suma de lesiones medibles, la aparición de nuevas lesiones o una progresión con la presentación de pequeños nódulos pulmonares o lesiones óseas (Makhov et al., 2018).

Tabla 1. Criterios del IMDC para la estratificación del riesgo del CR metastásico (Hsieh et al., 2017a)

Factores de riesgo	Punto de corte
Escala de Karnofsky	<80%
Tiempo desde el diagnóstico inicial hasta el tratamiento	< 1 año
Hemoglobina	< límite inferior normal
Calcio	< 10 mg/dL
Conteo de neutrófilos	> Límite superior normal (> 7.0×10 ⁹ /L)
Conteo de plaquetas	> Límite superior normal (400.000)

0 factores: riesgo favorable; 1 –2 factores: riesgo intermedio; 3–5 factores: riesgo alto

En Colombia, la “*Guía de manejo del carcinoma de células renales de la Sociedad Colombiana de Urología*” publicada en 2016 (Quiroga Matamoros et al., 2016), establece el diagnóstico, estadificación, clasificación, factores pronósticos y tratamiento del CR (localizado y metastásico). El tratamiento del CR metastásico quirúrgico solo es recomendado cuando los pacientes tienen buen estado funcional y cumplen las condiciones para la cirugía, la posibilidad de ser un procedimiento curativo depende de la extirpación todos los focos tumorales. Sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere tratamiento sistémico en los estadios avanzados, las recomendaciones de la guía para el tratamiento sistémico en primera línea indica el uso de sunitinib, pazopanib o bevacizumab combinado con interferón alfa (Quiroga Matamoros et al., 2016).

2.1.2 Pembrolizumab más Axitinib

El Axitinib es un fármaco de síntesis química cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la fosforilación de los receptores de VEGF-1, VEGF-2 y VEGFR-3, lo cual interfiere en el crecimiento de vasos sanguíneos asociado a la reducción del crecimiento tumoral (Hu-Lowe et al., 2008) . El Axitinib se administra por vía oral y es de rápida absorción, con una vida media de 2 a 5 horas, por lo que su esquema de administración es de dos veces al día, metabolizado principalmente por el citocromo P450 (CYP3A4/5) y su principal vía de eliminación es hepatobiliar (Y. Chen et al., 2013).

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al PD-1 e inhibe la interacción entre PD-1 y sus ligandos (PD-L1 y PD-L2, ambos expresados en células presentadoras de antígeno), esta interacción constituye uno de los mecanismos de evasión tumoral y al ser bloqueada logra regular el mecanismo homeostático de la respuesta inmune (Rini et al., 2019). El pembrolizumab se administra por vía intravenosa, su forma farmacéutica es un polvo liofilizado y se reconstituye en una solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta una concentración final de 1 a 10 mg/mL para su administración (Kwok et al., 2016). Su dosificación depende del peso del paciente debido a que el aclaramiento aumenta con el peso corporal y su vida media es de 14 a 26 días (Kwok et al., 2016).

La combinación del Axitinib con Pembrolizumab para el tratamiento del CRM en primera línea fue aprobada por la FDA en el 2019 basado en los resultados del estudio clínico aleatorizado (ECA) de fase III KEYNOTE-426 (Motzer, Jonasch, et al., 2022). En Colombia, esta combinación para el tratamiento del CRM en primera línea fue aprobado en 2020 por el INVIMA.

2.1.3 Nivolumab más ipilimumab

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al PD-1 e inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 (Motzer, Rini, 2020). El bloqueo de esta interacción restaura la función inmunitaria de las células T que han dejado de funcionar adecuadamente por su sobreestimulación o tiempos prolongados de exposición al antígeno, lo cual es común en un cáncer avanzado (Sati et al., 2021). El Nivolumab se administra por vía intravenosa y su concentración máxima plasmática depende de la dosis, la administración de nivolumab de 3mg/kg alcanza una vida media de 12 días y una dosis de 10mg/kg alcanza una vida media de 20 días (Buchbinder & Desai, 2016).

De acuerdo con Buchbinder & Desai (2016) el ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea selectivamente la interacción entre el CTLA-4 (regulador negativo antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) que es expresado en las células T activadas y sus ligandos CD80/CD86 son expresados en las células presentadoras de antígeno (APC). El CTLA-4 es un homólogo del CD28, la unión del CD28 (en la célula T) con el CD80/86 (en la APC) inducen la proliferación de las células T; cuando el CTLA-4 se une en lugar del CD28 no se produce la misma señal, y se reduce la respuesta inmune. El ipilimumab se administra vía intravenosa y tiene una vida media de 15.4 días (Gao & McDermott, 2018).

Esta combinación fue aprobada por la FDA en el 2018 basado en los resultados del ECA fase III CheckMate 214 (Motzer, Jonasch, et al., 2022). En Colombia, esta combinación para el tratamiento del CRM en primera línea fue aprobado en 2021 por el INVIMA.

2.1.4 Sunitinib

El sunitinib inhibe diferentes receptores de tirosina quinasa por lo que interfiere en la angiogénesis tumoral, actúa sobre el VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, la adenina trifosfato (ATP) y evita la activación y señalización celular (Deeks & Keating, 2006). La máxima

concentración plasmática se obtiene de 6 a 12 horas tras su administración oral, es metabolizado por enzimas del citocromo P450, el sunitinib alcanza una vida media de 40 a 60 horas y su metabolito principal de 80 a 110 horas (Rini, 1996). En Colombia, está aprobado por el INVIMA para el tratamiento del CRM en primera línea.

2.1.5 Evaluaciones económicas

Se revisaron las bases de datos MEDLINE y EMBASE para identificar las evaluaciones económicas realizadas sobre los tratamientos objeto de este estudio, la estrategia de búsqueda se presenta en el Anexo 1. La búsqueda fue completada en septiembre 11 del 2022 y se realizó una búsqueda manual para identificar publicaciones relacionadas, por ejemplo, tesis de investigación o reportes. Se identificaron 5 evaluaciones económicas que en su análisis incluyeron las terapias basadas en ICI (nivolumab + ipilimumab y pembrolizumab + axitinib) y el sunitinib para el tratamiento del cáncer renal y metastásico en pacientes sin tratamiento sistémico previo. Estas evaluaciones económicas se describen a continuación.

En el estudio de Shay, Nicklawsky, Gao y Lam (2021) realizaron un análisis de costo-efectividad del nivolumab + ipilimumab (NI) versus pembrolizumab + axitinib (PA) versus avelumab + axitinib (AA) en el tratamiento de primera línea del CRM desde la perspectiva del tercer pagador en Estados Unidos (EE.UU). Fijaron un horizonte temporal de 10 años y aplicaron una tasa de descuento del 3%. La disposición a pagar (DAP) fue de \$150.000 dólares (USD) por AVAC y utilizaron el modelo de supervivencia particionado. Los resultados del estudio indicaron que el NI Es la alternativa de tratamiento que ofrece la mejor relación costo-efectividad (NI versus PA \$47,504.73/AVAC; NI vs AA \$96.533,11/AVAC). La evidencia clínica de los tratamientos mostró un seguimiento de 3 años (PA) y máximo 5 años (NI), en el estudio lo extrapolaron a 10 años y lo establecen como limitación dado que está sujeto a incertidumbre ya que aún no se ha informado el beneficio a largo plazo (Shay et al., 2021).

En el estudio del Chan, Alan et al (2022) llevaron a cabo un análisis de costo-efectividad en EE.UU que compara pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab, y sunitinib desde la perspectiva del centro médico en EE.UU, aplicaron un horizonte temporal de 20 años, una tasa de descuento del 3% y el modelo empleado fue de Markov. De acuerdo con

el caso base y una DAP de \$150.000 (USD), concluyeron que el nivolumab + ipilimumab fue la opción de tratamiento más costo-efectiva para el tratamiento del CRM en primera línea en comparación con sunitinib y pembrolizumab + axitinib (RCEI de \$34.190/AVAC y dominado por NI , respectivamente) (Chan et al., 2022). Como limitación en este estudio, no incluyeron los costos de tratamiento subsecuentes tras progresión, indicando que los datos de frecuencia y duración de los tratamientos en segunda línea no estaban establecidos (Chan et al., 2022).

Por su parte, el estudio de SiNi Li, JianHe Li et al (2021) desde la perspectiva del tercer pagador, un horizonte temporal de 5, 10 y 20 años y aplicando un modelo de microsimulación para comparar seis estrategias (pembrolizumab + axitinib (PA), avelumab más axitinib (AA), lenvatinib + pembrolizumab (LP), nivolumab + cabozantinib (NC), nivolumab + ipilimumab (NI),) y monoterapia con sunitinib) para el tratamiento del CR avanzado en primera línea, mostraron que el NC produjo los resultados de salud más significativos y que la opción menos costosa fue el sunitinib. El LP, NI y AA fueron estrategias dominadas y la frontera de costo-efectividad consistió en las estrategias de nivolumab más cabozantinib, pembrolizumab más axitinib y sunitinib. En relación con el horizonte temporal, indicaron que los pacientes continuaron obteniendo beneficios después de 5 años a pesar de que la mayoría de los costos médicos (95%) se gastaron en los primeros 2 años. Sin embargo, los RCEI no cambiaron significativamente entre los diferentes horizontes temporales definidos. Finalmente, para los pacientes con CR la alternativa terapéutica pembrolizumab más axitinib se consideró la opción más costo-efectiva para el umbral de DAP de \$ 100.000 (USD) en los EE.UU (Li et al., 2021).

El análisis de costo-efectividad de Yingjie Su (2020) evaluó los tratamientos basados en ICI para el CRM que incluyó avelumab más axitinib, pembrolizumab más axitinib, nivolumab más ipilimumab y atezolizumab más bevacizumab. Los autores señalaron que el nivolumab más ipilimumab y pembrolizumab más axitinib tuvieron mejores beneficios en salud comparado con sunitinib. En la evaluación económica aplicaron el modelo de Markov con ciclos de 1 semana, tomaron la perspectiva del tercer pagador en EE.UU, un horizonte temporal de 10 años y realizaron el análisis por subgrupos basados en el resultado PD-L1. Entre los regímenes de ICI evaluados el NI mostró mejor relación de costo-efectividad para

la población en general (\$141.120 USD) y pacientes con PD-L1 positivo (\$92.262 USD), con una DAP de \$150.000 USD por AVAC (Su et al., 2020).

Watson TR, Gao X, Reynolds KL, et al (2020) evaluaron la costo-efectividad del pembrolizumab + axitinib y nivolumab + ipilimumab en el tratamiento en primera línea del CRM, desde la perspectiva del tercer pagador en EE.UU, usaron un modelo de microsimulación analítica de decisión con ciclos de 1 mes. En el caso base del análisis realizaron el análisis por subgrupos, de acuerdo con la clasificación del IMDC, pacientes de pronóstico intermedio y desfavorable. Los resultados del modelo reflejaron el costo total del tratamiento por paciente y la efectividad del tratamiento medida por AVAC. El pembrolizumab + axitinib no se consideró costo-efectiva comparada con el nivolumab + ipilimumab, costó \$103.966 adicionales y otorgó 0,60 AVAC adicionales, lo que produjo una RCEI de \$172.532 por AVAC, con una DAP de \$100.000 USD por AVAC (Watson et al., 2020).

En la búsqueda manual realizada hasta la fecha de septiembre 2022 se encontraron dos publicaciones aplicadas en el contexto colombiano, una tesis de la Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Pontificia Universidad Javeriana y un artículo indexado en la Revista Colombiana de Hematología y Oncología. En la primera, Prieto Martinez (2016) realizó una evaluación económica de los tratamientos de primera línea en pacientes con CRM en Colombia, utilizó el modelo de Markov para determinar los AVAC de tres alternativas terapéuticas para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM: sunitinib, bevacizumab combinado con interferón alfa, y pazopanib, aplicó un horizonte temporal de 5 años y una tasa de descuento de 5%. En los resultados estimó los AVAC para cada estrategia, siendo estos 1,62 para bevacizumab en combinación con interferón alfa, 2,22 para pazopanib y 2,28 para sunitinib. Sunitinib fue la estrategia más efectiva y menos costosa, por lo que estudió determinó que el sunitinib fue la tecnología más costo-efectiva para el tratamiento del CRM sin tratamiento previo en Colombia (Prieto Martínez, 2016).

En la Revista Colombiana de Hematología y Oncología, Cardona et al 2012 desarrollaron un modelo de Markov con ciclos de 6 semanas, desde la perspectiva del tercer pagador y un horizonte temporal de 10 años para evaluar la costo-efectividad de tres estrategias terapéuticas: interferón alfa, sunitinib, bevacizumab combinado con interferón alfa, y

sorafenib. El análisis del RCEI mostró que el sunitinib produce un ahorro frente al sorafenib y el bevacizumab combinado con el interferón alfa, concluyeron que el sunitinib fue la estrategia más costo-efectiva para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM en Colombia (Cardona et al., 2012).

De acuerdo con la revisión anterior, no se encuentran disponibles evaluaciones económicas publicadas a la fecha de la búsqueda que analicen y comparen las terapias basadas en los ICI para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM en Colombia. Aunque se han realizado este tipo de estudios en otros países, no es posible ajustarlo al contexto local puesto que el sistema de salud, la práctica clínica, los costos en atención, las políticas en materia de salud (por ejemplo, la regulación de precios de medicamentos), difieren de los requerimientos establecidos en otros países. Por esta razón, se realizó la presente evaluación económica, usando como intervenciones las terapias basadas en los ICI (pembrolizumab + axitinib y nivolumab + ipilimumab) y como comparador el sunitinib.

El sunitinib fue elegido como el comparador teniendo en cuenta que en las evaluaciones previamente publicadas resultó ser la estrategia terapéutica costo-efectiva en Colombia, es considerado una de las opciones del estándar de tratamiento en primera línea de pacientes con CRM (según la guía de práctica Clínica del 2016 (Quiroga Matamoros et al., 2016)), y es el grupo control de la mayoría de los estudios clínicos realizados a la fecha sobre esta indicación (Bosma et al., 2022; Canil et al., 2021; Nocera et al., 2022).

2.2 Marco Teórico

2.2.1 Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Es una investigación metodológica y sistemática que examina las implicaciones sociales, políticas, éticas y económicas sobre el uso de las tecnologías en salud dentro de un contexto bien definido (Drummond et al., 2005; Panamerican Health Organization, 2013). Se trata de un campo multidisciplinario cuyo objetivo principal es dar soporte a los tomadores de decisiones sobre la incorporación de nuevas tecnologías en salud, aunando evidencia clínica de calidad y los gastos en salud, para mejorar de los beneficios en salud y el uso eficiente de los recursos (Ceballos et al., 2010).

2.2.2 Evaluaciones económicas

Se realiza un proceso para identificar, medir, valorar y comparar los resultados en salud con los costos asociados a las tecnologías sanitarias objeto de evaluación (Drummond et al., 2005). Permiten comparar una o más tecnologías sanitarias, cuyo análisis final son base de la evidencia o un insumo para la toma de decisiones en la incorporación y priorización de tecnologías en salud en la práctica clínica (Drummond et al., 2005). Las evaluaciones económicas se clasifican en cuatro tipos: Análisis costo-beneficio, análisis costo-efectividad, análisis costo – utilidad y análisis de minimización de costos.

2.2.3 Análisis costo - beneficio

Evalúa y compara los recursos y los resultados en salud definidos en unidades monetarias (Drummond et al., 2005). Su objetivo principal es estimar el valor monetario del beneficio social alcanzado tras la implementación de una tecnología o intervención en salud y tiene la ventaja de evaluar diferentes intervenciones aun si las unidades clínicas son diferentes, dado que estas se comparan en términos de unidades monetarias (Soto Álvarez, 2012).

2.2.4 Análisis de costo - efectividad

Evalúa los costos asociados a la intervención en salud y los resultados en salud, estos definidos en unidades físicas, por ejemplo, la presión arterial, los años de vida ganados, entre otros (Drummond et al., 2005). Como ventaja, permite realizar la comparación entre las tecnologías en salud basadas en medidas de efectos en la salud específicas de la enfermedad. (Soto Álvarez, 2012).

2.2.5 Análisis de minimización de costos

Compara las tecnologías en salud en términos de los costos asociados, los resultados clínicos o consecuencias en salud han demostrado equivalencia en efectividad y seguridad, basado en una metodología válida y reconocida (por ejemplo, los estudios clínicos controlados de equivalencia y de no inferioridad, los metaanálisis de comparaciones indirectas, etc) (Drummond et al., 2005). Esta evaluación finalmente realiza una comparación de costos, y la mejor estrategia es aquella que brinda iguales beneficios clínicos a un menor costo (Soto Álvarez, 2012).

2.2.6 Análisis de costo - utilidad

evalúa los costos asociados de las tecnologías y los resultados en salud, estos definidos en AVAC, obtenidos tras y durante la intervención (Drummond et al., 2005). Los AVAC son el producto de un conjunto de valores denominados utilidades y los años de vida ganados (Drummond et al., 2005; Soto Álvarez, 2012).

Metodología

3.1 Efectividad y seguridad

Se realizó la búsqueda de la evidencia sobre la eficacia y seguridad en base de datos de MEDLINE y EMBASE de metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados en el periodo del 2015 al 2022, con base en la pregunta PICO (tabla 2). La búsqueda fue completada en septiembre 11 del 2022, se cargaron las referencias bibliográficas al aplicativo Rayyan y se eliminaron los resultados duplicados. La tamización de la información fue realizada por dos investigadores independientes y los desacuerdos se solucionaron mediante un común acuerdo. La evaluación de riesgo de sesgo fue realizada mediante la herramienta de Cochrane para la evaluación de sesgos (Higgins et al., 2021) y la certeza de la evidencia de acuerdo con los criterios GRADE (Akl et al., 2013).

La información se seleccionó siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

- Revisiones sistemáticas o metaanálisis de estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ECAs.
- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con cáncer renal metastásico.
- Cáncer renal de célula clara metastásico o avanzado.
- Cáncer renal metastásico de pronóstico intermedio o desfavorable de acuerdo con los criterios de IMDC.
- Tratamiento en primera línea de pacientes con CRM con nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab+ axitinib.
- Evaluación de la supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y seguridad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab+ axitinib y sunitinib.
- Publicaciones del 2015 al 2022.
- Acceso a la publicación completa.

Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes:

- Estudios observacionales, cartas editoriales, informes de casos, poster en congresos.
- Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis sin resultados actualizados.

3.2 Pregunta de investigación

Bajo este contexto, la pregunta de investigación para el desarrollo de la presente evaluación económica fue la siguiente: ¿Cuál es la costo-efectividad del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib como tratamientos de primera línea de pacientes (>18 años) con diagnóstico de cáncer renal metastásico de célula clara, con riesgo intermedio-desfavorable en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador?

Tabla 2. Pregunta PICO (población, intervención, comparador y desenlaces)

P	Pacientes (>18 años) con diagnóstico de cáncer renal metastásico o avanzado de célula clara, sin tratamiento previo (pronóstico de riesgo intermedio-alto)
I	<ul style="list-style-type: none">• Nivolumab + ipilimumab• Pembrolizumab + axitinib
C	Sunitinib
O	Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, reacciones adversas grado ≥ 3 de acuerdo la clasificación del CTCAE

CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

En el anexo 2 se presenta la estrategia de búsqueda y el diagrama de flujo PRISMA.

3.3 Tecnologías sanitarias

3.3.1 Nivolumab + ipilimumab

La dosis recomendada de nivolumab corresponde a 3 mg/kg y de ipilimumab de 1 mg/kg, los cuales son administrados por vía intravenosa (IV) el día 1 de cada ciclo (un ciclo es igual a 3 semanas), para un total de 4 ciclos durante la fase de inducción (Motzer, Rini, 2020; Motzer, McDermott, et al., 2022). Después se continúa con una segunda fase, la fase de mantenimiento, en la que se nivolumab se administra en monoterapia 3 semanas

después de la última dosis de la fase de inducción. Luego, nivolumab en monoterapia se administra 240 mg cada 2 semanas, hasta progresión de la enfermedad o discontinuación por toxicidad (Motzer, Rini, 2020; Motzer, McDermott, et al., 2022).

3.3.2 Pembrolizumab + axitinib

El pembrolizumab se administra vía IV en dosis de 200 mg cada 3 semanas, hasta por aproximadamente 2 años (35 ciclos) (Powles et al., 2020; Rini et al., 2019). El axitinib se administra en combinación por vía oral a la dosis de 5 mg cada 12 horas, y debe iniciar el mismo día o el día siguiente a la dosis de pembrolizumab (Powles et al., 2020; Rini et al., 2019).

3.3.3 Sunitinib

Es sunitinib en un ciclo de seis semanas se administra vía oral en dosis de 50 mg por día por cuatro semanas y se descansa dos semanas (INVIMA, 2022; Motzer, Rini, 2020; Powles et al., 2020).

3.4 Definición de los desenlaces o resultados en salud

La medida de efectividad para el presente trabajo correspondió a los años de vida ganados y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) dado que son los resultados más frecuentemente usados en las evaluaciones económicas de oncología. Los AVAC para la SLP y la supervivencia en progresión se calcularon utilizando los valores de las utilidades publicadas en la literatura.

3.5 Perspectiva

La definición de la perspectiva es un punto clave para calcular los costos del tratamiento, y su elección depende del objetivo por el cual se desarrolla la evaluación económica. Se ha considerado que la perspectiva de la sociedad es la que más se aproxima a la visión de la economía del bienestar dado que los mismos individuos son quienes juzgan y confieren un valor a los resultados obtenidos (Drummond et al., 2005; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014). Sin embargo, es la perspectiva más amplia en la que se deben considerar los costos directos e indirectos médicos, costos indirectos no médicos y los costos intangibles que no son fáciles de cuantificar y valorar para representar

verdaderamente la perspectiva de la sociedad (Shauver & Chung, 2013). Por ejemplo, la pérdida de la productividad es un costo indirecto como consecuencia del absentismo laboral o discapacidad por enfermedad en el trabajo, que si bien se han establecido métodos para su cuantificación (método del capital humano y el método de los costes de fricción), no existe un consenso sobre la metodología que debería emplearse y cuente con la mayor aproximación (Soto Álvarez, 2012).

Teniendo en cuenta lo anterior y que la mayoría de las guías publicadas por diferentes agencias recomiendan el desarrollo de las evaluaciones económicas desde la perspectiva del tercer pagador (Claxton, 2010), la presente evaluación económica fue realizada desde esta perspectiva incluyendo solo los costos en salud directos. Para el contexto colombiano correspondió a la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

El SGSSS tiene como objetivo regular la prestación en salud en Colombia, brindar acceso y las condiciones para proteger la salud de toda la población colombiana (Ministerio de Salud y Protección Social, 2011). La Ley 1438 del 2011 establece la universalidad del aseguramiento en la que todos los residentes deben estar afiliados al SGSSS, y dicta lo siguiente (Ministerio de Salud y Protección Social, 2011):

- “Se incluyen disposiciones para establecer la unificación del Plan de Beneficios, la universalidad del aseguramiento y la garantía de la prestación de los beneficios en cualquier lugar del país, en un marco de sostenibilidad financiera” (Ley 1438 del 2011, artículo 1).
- “El Ministerio de la Protección Social definirá la política farmacéutica, de insumos y dispositivos médicos a nivel nacional y en su implementación, establecerá y desarrollará mecanismos y estrategias para optimizar la utilización de medicamentos, insumos y dispositivos, para evitar las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos, en el marco del SGSSS” (Ley 1438 del 2011, artículo 86).
- “Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos tendrá a su cargo la formulación y regulación de la política de precios de medicamentos y dispositivos médicos” (Ley 1438 del 2011, artículo 87).

3.6 Definición del horizonte temporal

La guía de práctica clínica establece la supervivencia a 5 años del CR en estadio metastásico según el grado histológico, estadio tumoral y estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) para cada categoría de riesgo del IMDC (Escudier et al., 2019; Quiroga Matamoros et al., 2016). La supervivencia a 5 años del CRM con riesgo intermedio es del 19,5 % y con riesgo desfavorable del 0% (Escudier et al., 2019; Quiroga Matamoros et al., 2016). De acuerdo con lo anterior, se definió el horizonte temporal a 5 años

3.7 Estimación de los costos de tratamiento

Para la valoración monetaria de los recursos consumidos para cada una de las estrategias terapéuticas se utilizó la metodología de microcosteo, se definió el caso tipo y luego se identificó, cuantificó y valoró los eventos generadores de costos para la estimación de los costos asociados a cada alternativa. Teniendo en cuenta la perspectiva previamente definida, solo se incluyeron los costos médicos directos y no se consideraron los costos de desplazamiento o pérdida de productividad. Los costos estimados se basaron en el programa de dosificación y administración aprobados en Colombia, la frecuencia de las consultas con especialistas, procedimientos y exámenes de laboratorio se calcularon de acuerdo con lo descrito en el estudio de Shay et al., 2021.

Los precios de los medicamentos se obtuvieron del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), se calculó el promedio ponderado por las unidades vendidas en la transacción institucional y se obtuvo el costo por miligramo del medicamento, para los medicamentos bajo regulación de precios por la CNPMDM se tomó como valor máximo el establecido en la circular 012 del 2021. Los costos de los procedimientos se estimaron de acuerdo con las tarifas del Instituto de Seguros Sociales (ISS) (Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales, 2001) con un incremento de 30% de acuerdo con el manual metodológico del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014), para los análisis de sensibilidad se tomó el rango de valores de 25% al 48%.

La guía de la NCCN sugiere que los pacientes con CRM en progresión deben continuar a una subsecuente línea de tratamiento o a cuidados paliativos (Motzer, Jonasch, et al., 2022). En esta evaluación económica, el porcentaje de pacientes que continuaron a una

segunda línea de tratamiento fue definido de acuerdo con los resultados reportados en los estudios clínicos (tabla 4) (Motzer, McDermott, et al., 2022; Powles et al., 2020). No obstante, en las guías de práctica clínica no está definida la segunda línea de tratamiento tras la administración de una terapia combinada basada en ICI (nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib), por lo anterior, se establecieron dos escenarios (tabla 3).

Tabla 3. Escenarios para la estimación de costos de acuerdo con la indicación aprobada en Colombia

Escenario	Tratamiento en primera línea	Tratamiento en segunda línea
1	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib 50% Pazopanib 50%
	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib 33% Pazopanib 33% Axitinib 33%
	Sunitinib	Nivolumab 100%
2	Pembrolizumab + axitinib	Cabozantinib 100%
	Nivolumab + ipilimumab	Cabozantinib 100%
	Sunitinib	Nivolumab 100%

Los dos escenarios se definieron basado en la información de los estudios clínicos (KEYNOTE-426 y CheckMate 214) y las indicaciones aprobadas en Colombia. Los datos de los estudios clínicos evidenciaron que los inhibidores del VEGF (sunitinib, pazopanib, axitinib y cabozantinib) son los tratamientos usados en mayor frecuencia tras progresión después de una terapia combinada basada en ICI y el nivolumab fue el tratamiento usado en mayor frecuencia como segunda línea tras sunitinib (escenario 1).

De los inhibidores del VEGF, el cabozantinib fue el medicamento empleado en mayor porcentaje, por lo que las evaluaciones económicas que se han realizado en otros países han delimitado al cabozantinib como la segunda línea de tratamiento de elección. Sin embargo, actualmente cabozantinib se encuentra aprobado en Colombia para el tratamiento del CRM tras la progresión de una terapia previa anti-VEGF, por lo que se sugiere un segundo escenario para analizar el efecto de esta segunda línea de tratamiento (escenario 2), dado que es probable que en un futuro sea aprobada como terapia subsecuente tras la progresión después de una terapia combinada basada en ICI en el tratamiento del CRM.

Se incluyeron los costos del manejo de los eventos adversos grado 3 y 4 según el CTCAE versión 4.0, reportados en los estudios clínicos en un porcentaje mayor al 2% en frecuencia y que pudieran tener un impacto económico (definido como los eventos adversos que requirieron manejo con medicamentos, procedimientos y/u hospitalización). Para la cuantificación y valoración de los costos se basó en la guía de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) para el manejo de los eventos adversos en pacientes tratados con terapia con inhibidores de punto de control inmunitario (Brahmer et al., 2018) y fue validado con un experto clínico. Los resultados de la estimación de costos de los tratamientos se presentan en las tablas 5-8. En los anexos 5-9 se muestran los costos en detalle.

3.8 Definición de la Tasa de descuento

Los individuos generalmente tienen como preferencia la obtención de los beneficios en el presente respecto aquellos que se obtendrían en el futuro, por lo que existe una preferencia temporal en cuanto a los costos y la obtención de los beneficios (Drummond et al., 2005). Al darle mayor valor al presente, la magnitud de los costos y beneficios deben ajustarse de tal forma que se expresen en su valor actual (Soto Álvarez, 2012). Esta expresión fue calculada a partir de la siguiente ecuación:

$$valor\ actual = \frac{valor\ futuro}{(1 + r)^t}$$

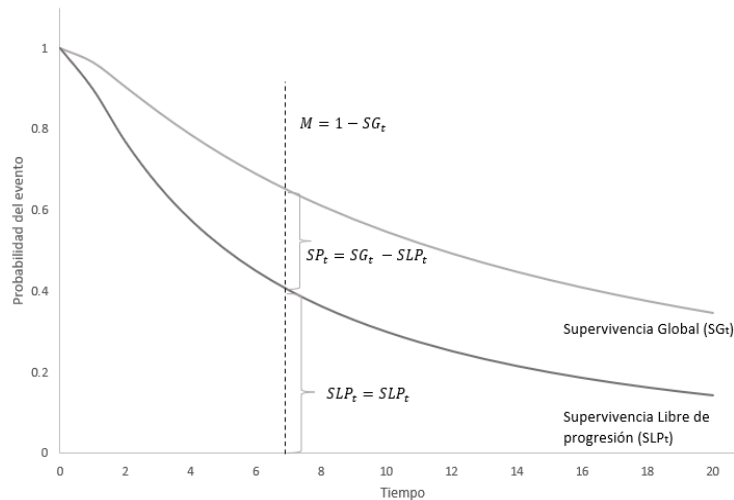
Donde r es la tasa de descuento anual y t es el número de años desde el presente.

En la presente evaluación económica se consideró una tasa de descuento para los costos y beneficios en salud del 5% de acuerdo con el manual metodológico del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014) y el rango para el análisis de sensibilidad se definió entre el 0% y 10% (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014).

3.9 Diseño del estudio y estructura del modelo farmacoeconómico

Se construyó un modelo de supervivencia particionado con tres estados de salud mutuamente excluyentes: supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia en progresión (SP) y muerte (M). Para cada ciclo, se estimó la proporción de pacientes en los tres estados de salud a partir de las curvas de Kaplan Meier del subgrupo de pacientes con CRM riesgo intermedio/desfavorable, publicadas en los estudios clínicos. Se utilizó el área bajo la curva o la “partición” de las curvas de SG y la SLP, como se muestra en la figura 1. El supuesto central de este modelo es la independencia de las curvas de supervivencia, dado que la curva de SG determina la proporción de pacientes vivos (o muertos) en el tiempo y es independiente de si se encuentran en progresión o libre de progresión, lo cual solo es aplicable cuando el estado de transición va en una dirección (los pacientes no regresan al estado libre de progresión) (B. Woods et al., 2017).

Figura 1 Estados de salud a partir de modelo de supervivencia particionado



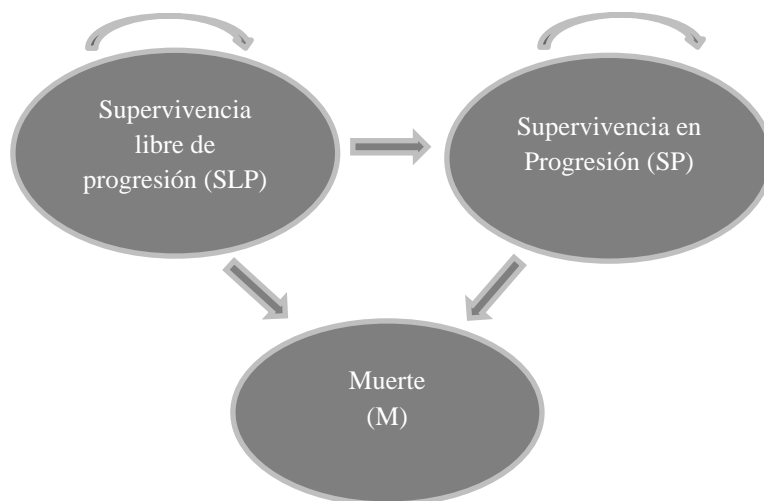
Fuente: elaboración propia

El documento de soporte técnico 19 (TSD 19, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) contiene una revisión sobre el modelo de supervivencia particionado, señala que este modelo se ha utilizado ampliamente para los análisis de costo-efectividad de intervenciones sanitarias en el tratamiento de cánceres metastásicos o avanzados, incluyendo estudios de cáncer

renal avanzado (B. Woods et al., 2017). La justificación para la elección de este modelo se basa en que su estructura permite incorporar los principales criterios de valoración de los estudios clínicos (por ejemplo, la SG y la SLP), facilita la extrapolación de las curvas de supervivencia por medio de modelos paramétricos, lo que posibilita el análisis del horizonte temporal definido (B. Woods et al., 2017).

El modelo comprende tres estados de salud representados en la figura 2. Los pacientes adultos con CRM con riesgo intermedio/desfavorable inician tratamiento en primera línea y entran al modelo en SLP, durante el tiempo pueden permanecer en este estado de salud o progresar (la progresión incluye la SP o la muerte). Los pacientes en supervivencia que progresan inician con la subsecuente línea tratamiento o con cuidados paliativos, asimismo, pueden permanecer en este estado de salud o morir. Se definieron ciclos trimestrales, considerando (a) los tiempos discretos de las curvas de Kaplan-Meier, (b) los intervalos para el periodo de inducción y mantenimiento con el tratamiento de nivolumab + ipilimumab y (c) la duración de administración del pembrolizumab en el tratamiento con pembrolizumab +axitinib (ver sección 6.3.1) (Motzer, McDermott, et al., 2022; Powles et al., 2020). Lo que permitió mayor facilidad y precisión en la estimación de costos y dosificación, ya que los ciclos de administración de las intervenciones evaluados en el modelo difieren entre sí.

Figura 2. Modelo económico



Fuente: elaboración propia

3.10 Supuestos

- Todos los pacientes ingresan en el primer estado en SLP.
- El modelo de supervivencia particionado asume independencia entre las funciones de supervivencia (SG y SLP) (B. Woods et al., 2017).
- Se consideró que la eficacia del tratamiento subsecuente ya estaba representada en las curvas de supervivencia (SG y SLP) de los estudios clínicos.
- Los pacientes que no continuaron con una segunda línea de tratamiento para el CRM tuvieron manejo con cuidados paliativos.
- La probabilidad de los eventos adversos es indiferente al subgrupo de riesgo.
- La estimación de costos se realizó a partir de un peso promedio de 70 kg.

3.11 Estimación de los parámetros del modelo

3.11.1 Estimación de parámetros clínicos

Los datos de pacientes pseudoindividuales se obtuvieron a partir de la digitalización de las curvas de Kaplan-Meier publicadas en los estudios clínicos KEYNOTE-426 y CheckMate 214, específicamente de las curvas de supervivencia de pacientes con CRM con pronóstico intermedio y/o desfavorable. La digitalización se realizó con el software Web Plot Digitizer Version 4.6. A partir de estos datos, las curvas de SG y SLP se parametrizaron a la distribución de probabilidad con mejor ajuste y el modelo de supervivencia particionado se construyó en Microsoft Excel.

La parametrización de las curvas de supervivencia ha sido un método ampliamente aplicado en las evaluaciones económicas ya que por métodos estadísticos permite la estimación de los resultados clínicos cubriendo el horizonte temporal en su totalidad, lo cual es una ventaja cuando los datos individuales de los pacientes o las probabilidades de transición no están disponibles (B. S. Woods et al., 2020). Las metodologías que se han identificado para el ajuste incluyen los métodos tradicionales (el método gráfico y el método de mínimos cuadrados), el algoritmo de Hoyle y Henley y el algoritmo de Guyot (Wan et al., 2015).

El presente análisis de costo-efectividad siguió el algoritmo publicado por Hoyle y Henley (Hoyle & Henley, 2011), el cual ha sido implementado previamente en evaluaciones económicas de cáncer renal metastásico o avanzado (Chan et al., 2022; Shay et al., 2021) y se ha justificado su uso dado que ha demostrado mayor precisión en el ajuste de las curvas de supervivencia comparado con los métodos tradicionales (Wan et al., 2015). Una vez realizada la simulación de los datos mediante este algoritmo, se usó el programa estadístico R studio (Versión 4.2.1) para la evaluación de los diferentes modelos paramétricos, en el cual se testearon las funciones de distribución exponencial, Weibull, log-normal y log-logístico.

La determinación del modelo paramétrico con mejor ajuste a los datos de supervivencia se realizó a través de dos métodos, con el criterio de información de Akaike (AIC) y por inspección visual. El AIC proporciona una prueba estadística, la cual indica que la distribución con menor valor del AIC tiene mayor probabilidad de ajustarse a los datos (Latimer, 2011). A partir de estos valores se seleccionó el modelo paramétrico y fue validado por inspección visual, en el que gráficamente se evaluó si los parámetros de la función de distribución se ajustaban a los datos pseudoindividuales extraídos.

Se realizó la parametrización de las curvas de supervivencia de todos los tratamientos para su posterior análisis de sensibilidad. Los resultados del AIC y el modelo paramétrico para la estimación de la SG y SLP se encuentran detallados en la tabla 9. En las figuras 3 y 4 se observa el resultado de esta estimación.

El modelo de supervivencia particionado fue construido con las distribuciones de probabilidad de la tabla 9, estas funciones de supervivencia se definieron de la siguiente forma:

La función de supervivencia exponencial (Latimer, 2011),

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

Incorpora la función de riesgo que es constante en el tiempo (t) y λ es el parámetro de la función.

La función log-normal,

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right)$$

Donde Φ es la función de distribución normal estándar, μ y σ son los parámetros de la función.

3.12 Eventos adversos

Se incluyeron las probabilidades de eventos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento en primera línea, reportados en los estudios clínicos CheckMate 214 y KEYNOTE-426 clasificados como grado 3-4 de acuerdo con el CTCAE versión 4.0. Se seleccionaron los EAs con frecuencia mayor al 2% para todos los tratamientos y que pudieran tener impacto económico en su manejo.

3.13 Utilidades

Las ponderaciones de las utilidades fueron tomadas de la literatura para los estados de salud del modelo para cada tratamiento. Los pesos de las utilidades publicadas se basaron en la evaluación de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los estudios clínicos, la cual es estimada a través de instrumentos de medición de la CVRS como el “Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index” (FKSI-19) y el EuroQoL (EQ-5D)(Watson et al., 2020). No se contemplaron las utilidades de la segunda línea de tratamiento.

En la tabla 12 se presentan las utilidades para cada estado de salud.

3.14 Análisis de costo - efectividad

Se estimó la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) para la comparación de los resultados en salud y los costos asociados de las tecnologías sanitarias. El RCEI se calculó a través de la siguiente expresión matemática definida por Drummond et al., 2005:

$$RCEI = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Donde ΔC representa la diferencia de costos y ΔE la diferencia de la efectividad clínica para los tratamientos A y B. Esta medición estima los costos adicionales por unidad de efectividad clínica ganada al utilizar una intervención en salud en lugar de otra (Soto Álvarez, 2012).

En las tablas 13-15 se presentan los resultados de la RCEI, las intervenciones fueron organizadas en orden ascendente de efectividad para ser comparadas con la siguiente opción más efectiva, de esta forma se aplica la regla de dominancia (simple o extendida) (Edlin et al., 2015).

Se utilizó el umbral de costo-efectividad de \$5.180,8 USD (\$23.313.600 pesos colombianos a precios del 2022), de acuerdo con la publicación realizada por los investigadores del IETS en cofinanciación por El Ministerio de Hacienda y Crédito Público, para determinar la costo -efectividad de las intervenciones en salud en Colombia (Espinosa et al., 2022).

3.15 Análisis de Sensibilidad

Los parámetros del modelo farmacoeconómico están sujetos a la incertidumbre, ya que estos no son necesariamente fijos y contienen determinada variabilidad (Soto Álvarez, 2012). Existen diferentes fuentes de incertidumbre como el modelo utilizado y su estructura, los datos usados en el modelo, los supuestos del modelo, la extrapolación de datos y la generalización de los resultados del estudio a otro entorno (A. Briggs et al., 2007; Drummond et al., 2005). Por lo cual, se realizó el análisis de sensibilidad determinístico univariado para evaluar la robustez de los resultados del modelo y la influencia de la incertidumbre de los parámetros de entrada sobre el RCEI (A. Briggs et al., 2007; Drummond et al., 2005). Este análisis fue representado mediante una gráfica de tornado que incluyó los siguientes parámetros: los costos de tratamiento, parámetros de las funciones de distribución para la SG y SLP, costos de manejo de los EAs y la tasa de descuento.

Asimismo, es necesario evaluar el efecto de los parámetros sobre el RCEI cuando estos se varían simultáneamente de manera independiente, para ello, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico utilizando una simulación de Monte Carlo de segundo orden

(1000 iteraciones). Para la estimación de los límites de confianza, se construyó la elipse de confianza descrita por Briggs y Gray 1999, definida de la siguiente manera:

$$f(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C}) = \frac{1}{2\pi\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}\sqrt{1-\rho^2}} \exp(Q)$$

La correlación entre los costos ($\Delta\bar{C}$) y la efectividad $\Delta\bar{E}$ esta dada por los siguientes términos:

$$Q = -\frac{1}{2(1-\rho^2)} \left[\frac{(\mu_{\Delta C} - \Delta\bar{C})^2}{\sigma_{\Delta C}^2} + \frac{(\mu_{\Delta E} - \Delta\bar{E})^2}{\sigma_{\Delta E}^2} - \frac{2\rho(\mu_{\Delta C} - \Delta\bar{C})(\mu_{\Delta E} - \Delta\bar{E})}{\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}} \right]$$

Este enfoque estima los límites de confianza para los RCEI proponiendo que la elipse cubre un área con el 95% de la probabilidad integrada, como intervalo de confianza (A. H. Briggs & Gray, 1999).

Finalmente, se construyó la curva de aceptabilidad que integra los valores de la efectividad y costo incrementales, permite estimar la probabilidad que una intervención sea costo-efectiva en relación con diferentes valores umbral de acuerdo con la disposición a pagar, esta descrita así (A. H. Briggs & Gray, 1999):

$$F(R) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{\infty}^{R\Delta E} f(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C}) d\Delta\bar{C} d\Delta\bar{E}$$

Las distribuciones empleadas para el análisis de sensibilidad siguieron las recomendaciones descritas por Briggs et al., 2007 y Edlin et al., 2015.

Resultados

4.1 Eficacia y seguridad

En la revisión inicial de la literatura se identificaron 295 publicaciones, se removieron 87 duplicados y los 208 artículos restantes se tamizaron por título y resumen, obteniendo 25 para su revisión en texto completo. De las revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluados, 8 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, con fecha de publicación del año 2022. Sin embargo, se identificó que las revisiones sistemáticas y metaanálisis están basados en un estudio clínico para cada una de las intervenciones incluidas en las publicaciones (Bosma et al., 2022; Catrini et al., 2021; Lalani et al., 2022; Lombardi et al., 2022; Massari et al., 2021; Nocera et al., 2022; Quhal et al., 2021; Shpilsky et al., 2021). Por esta razón, la síntesis y análisis de la evidencia se hizo basado en los estudios clínicos fase III, controlados aleatorizados CheckMate 214 (nivolumab + ipilimumab) (Motzer, Rini, 2020; Motzer, McDermott, et al., 2022) y KEYNOTE-426 (pembrolizumab + axitinib)(Powles et al., 2020).

El estudio CheckMate 214 incluyó 1096 pacientes aleatorizados 1:1 al brazo experimental (nivolumab + ipilimumab) y al brazo control (sunitinib). En una mediana de seguimiento de 60 meses la terapia combinada mostró mejor beneficio clínico comparado con sunitinib con una probabilidad de supervivencia del 48% versus 37% (Motzer, McDermott, et al., 2022). En el subgrupo de pacientes con riesgo intermedio/desfavorable nivolumab + ipilimumab demostró mayor beneficio clínico comparado con sunitinib (tabla 4), la probabilidad de supervivencia a 5 años de seguimiento correspondió a 43% versus 31% respectivamente (Motzer, McDermott, et al., 2022).

En relación con la SLP, nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib tuvo una mediana de SLP de 11.6 meses versus 8.3 meses, respectivamente, la probabilidad de SLP

correspondió a 31% versus 11% durante los 5 años de seguimiento. (Motzer, McDermott, et al., 2022). En cuanto al perfil de seguridad, la frecuencia de EAs grado 3-4 fue menor en pacientes en tratamiento con nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib, 46,6% versus 63,9% respectivamente (HR 0,62, IC 95% 0,53-0,73)(Lombardi et al., 2022). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento del estudio debido a toxicidad fue mayor con nivolumab + ipilimumab respecto a sunitinib (23% versus 13%, respectivamente) (Motzer, McDermott, et al., 2022).

Por su parte, 891 pacientes fueron incluidos en el estudio KEYNOTE-426 y aleatorizados 1:1 al brazo experimental (pembrolizumab + axitinib) y el brazo control (sunitinib), la mediana de seguimiento de 30,6 meses la terapia combinada mostró mejor beneficio clínico en SG y SLP comparado con sunitinib (tabla 4) (Powles et al., 2020). Considerando que a la fecha de la publicación de Powles et al., 2020 el seguimiento de los pacientes del estudio fue de 30,6 meses, la parametrización y extrapolación de las curvas de Kaplan Meier (ver sección 7.3) estimó una probabilidad de supervivencia a 5 años del 36% para el brazo con pembrolizumab + axitinib y del 29% para el brazo con sunitinib en el subgrupo de riesgo intermedio/desfavorable. La SLP a 5 años fue estimada en una probabilidad de 11% vs 7 %, respectivamente.

En relación con el perfil de seguridad, los pacientes en tratamiento con pembrolizumab + axitinib tuvieron mayor frecuencia de eventos adversos grado 3-4 comparado con sunitinib, 62,9% versus 58,1%, respectivamente (HR 1.1 IC 95% 0.97-1.4) (Lombardi et al., 2022) sin diferencia estadística significativa; los pacientes que discontinuaron el tratamiento del estudio fue mayor con pembrolizumab + axitinib comparado con sunitinib (25.9% versus 10.1%, respectivamente) (Powles et al., 2020). En la tabla 4 se resumen las características de los estudios.

Tabla 4. Características de los estudios clínicos fase III incluidos de pacientes con CRM de célula clara

Nombre	Estudio clínico			
	CheckMate 214 (Motzer, McDermott, et al., 2022)		KEYNOTE-426 (Powles et al., 2020)	
	Intervención	Control	Intervención	Control
Primera línea de tratamiento (n)	Nivolumab + ipilimumab (550)	Sunitinib (546)	Pembrolizumab + axitinib (432)	Sunitinib (429)
Mediana de edad (rango), años	62 (26-85)	62 (21-85)	62 (55-68)	61 (53-68)
Género				
Masculino (%)	75	72	71	75
Femenino (%)	25	28	29	25
Subgrupo de riesgo				
Favorable (%)	125 (23)	124 (23)	138 (32)	131(30)
Intermedio/Desfavorable (%)	425 (77)	422 (77)	294 (68)	298 (70)
Mediana de seguimiento (meses)	60		30.6	
Mediana SG ^a , meses	47,0 (35,4-57,4)	26,6 (22,1-33,5)	NE	35,7 (33,3 – NE)
HR (IC 95%)	0,68 (0,58-0,81)		0,63 (0,50–0,81)	
Mediana SLP ^a , meses (IC 95%)	11,6 (8,4-16,5)	8,3 (7,0-10,4)	15,4 (12,7-18,9)	11,1 (9,1-12,5)
HR (IC 95%)	0,73 (0,61-0,87)		0,69 (0,56–0,84)	
Eventos adversos grado 3-4. N (%)	255 (46,6)	342 (63,9)	270 (62,9)	247 (58,1)
HR (IC 95%)	0,62 (0,53 – 0,73)		1,1 (0,97 – 1,4)	
Pacientes que continuaron a segunda línea de tratamiento (%)	55	68	54	70

^a. Subgrupo de riesgo Intermedio/desfavorable.

NE: no estimable, SG: Supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión, HR: Hazard Ratio

El sunitinib es el tratamiento control en común en el diseño de los estudios clínicos que evalúan las terapias basadas en ICI para el tratamiento del CRM, y es razonable dado que en los últimos años ha sido considerado una de las opciones terapéuticas de elección para el tratamiento de primera línea. Esta similitud ha facilitado la comparación indirecta entre el nivolumab + ipilimumab y el pembrolizumab + axitinib, dado que no existen estudios cabeza a cabeza a la fecha, por lo que múltiples metaanálisis han sido publicados recientemente (Bosma et al., 2022; Cattrini et al., 2021; Lalani et al., 2022; Massari et al., 2021; Nocera et al., 2022; Quhal et al., 2021; Shpilsky et al., 2021). Los resultados de estas publicaciones indicaron que no hay diferencia significativa en eficacia clínica en SG (HR,

1,01; IC 95% 0,77- 1,33) y SLP (HR, 1,25; IC 95% 0,99- 1,58), entre la población con intención a tratar (ITT) y los subgrupos con diferentes pronósticos de riesgo (Bosma et al., 2022; Monteiro et al., 2020). Sin embargo, la mediana de seguimiento entre cada uno de los estudios difiere (60 meses vs 30.6 meses) por lo que es una limitación de estas revisiones.

La comparación de seguridad se basó en la frecuencia de EAs grado >3 y los resultados de los metaanálisis demostraron un mejor perfil de seguridad para el nivolumab + ipilimumab (Bosma et al., 2022; Nocera et al., 2022). No obstante, la frecuencia en la discontinuación de tratamiento fue mayor para nivolumab + ipilimumab. Esto significa que si bien la probabilidad de EAs grado 3 – 4 por nivolumab + ipilimumab es baja, al presentarse es muy probable que el paciente deba discontinuar el tratamiento por toxicidad, mientras que los pacientes en tratamiento con pembrolizumab + axitinib o sunitinib los EAs grado 3-4 son manejables, y la probabilidad de que deban discontinuar el tratamiento por toxicidad irreversible es menor (Bosma et al., 2022; Nocera et al., 2022).

4.1.1 Evaluación de la evidencia

Los ECAs CheckMate 214 y KEYNOTE-426 presentan un riesgo bajo de sesgo en los dominios de la selección (asignación al azar), cegamiento de los evaluadores de los resultados y el manejo de datos perdidos (Tabla 5). Sin embargo, el riesgo de sesgo es alto debido a la falta de enmascaramiento, lo que puede influir en el análisis del efecto de la intervención.

Tabla 5. Evaluación del riesgo de sesgo

Primer Autor Año Estudio Clínico	Motzer 2022 Checkmate 214	Powles 2020 Keynote 426
Sesgo de selección (Generación de la secuencia aleatoria)	Bajo	Bajo
Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)	No claro	No claro
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal)	Alto	Alto
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del resultado)	Bajo	Bajo
Sesgo de desgaste (datos de resultado Incompletos)	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación (notificación selectiva de los resultados)	Bajo	Bajo

El análisis GRADE (anexo 4) sugiere que los ECAs CheckMate 214 y KEYNOTE-426 proporcionan evidencia de calidad moderada sobre los resultados de la eficacia y seguridad del nivolumab + ipilimumab en comparación con sunitinib, y el pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CRM.

4.2 Estimación de costos

De acuerdo con los resultados del CheckMate 214 y KEYNOTE-426, el porcentaje de pacientes que continuaron a la siguiente línea de tratamiento fue 54% (pembrolizumab + axitinib), 55% (nivolumab + ipilimumab), 68% (sunitinib); considerando que no hay datos disponibles que indiquen el porcentaje de pacientes que ingresaron a cuidados paliativos, se asumió que aquellos que no continuaron con una terapia subsecuente fueron manejados con cuidados paliativos (Motzer, McDermott, et al., 2022; Powles et al., 2020).

El resultado de la estimación de costos para el tratamiento en primera línea se presenta en la tabla 6, el resumen de costos del tratamiento en segunda línea para los escenarios previamente definidos se presenta en la tabla 7 y los costos de los EAs en la tabla 8. El proceso en detalle se muestra en los anexos 5 – 11.

Tabla 6. Costos estimados para la primera línea de tratamiento

Tecnología	Caso Base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico (distribución lognormal)		Fuente
		Mínimo	Máximo	μ	σ	
Costo un ciclo de tratamiento (3 meses)						
Nivolumab + ipilimumab (inducción)	\$160.362.066	\$122.108.657	\$165.477.274	18,89	0,08	CNPMDP Circular 012 de 2021; SISMED 2022; ISS 2001
Nivolumab + ipilimumab (Mantenimiento)	\$75.285.811	\$73.329.154	\$82.858.721	18,14	0,03	
Pembrolizumab + Axitinib	\$120.097.110	\$119.135.524	\$135.046.434	18,60	0,03	
Axitinib	\$33.101.845	\$32.176.824	\$38.392.133	17,32	0,04	
Sunitinib	\$16.741.880	\$15.438.196	\$26.083.305	16,63	0,13	

34 ACE del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del CRM en Colombia

Tabla 7. Costos estimados para la segunda línea de tratamiento (Escenario 1)

Tecnología	Caso Base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico (distribución lognormal)		Fuente	
		Mínimo	Máximo	μ	σ		
Costo un ciclo de tratamiento (3 meses)							
Segunda línea tras tratamiento con nivolumab + ipilimumab							
Sunitinib	\$5.851.095	\$5.406.352	\$9.000.012	15,58	0,13	CNPMDP Circular 012 de 2021; SISMED 2022; ISS 2001	
Axitinib	\$11.298.964	\$10.980.314	\$13.098.852	16,24	0,04		
Pazopanib	\$5.686.007	\$5.599.623	\$5.965.265	15,55	0,02		
Segunda línea tras tratamiento con pembrolizumab + axitinib							
Sunitinib	\$8.577.873	\$7.918.073	\$13.277.238	15,96	0,13		
Pazopanib	\$8.329.992	\$8.208.270	\$8.720.560	15,94	0,02		
Segunda línea tras tratamiento con sunitinib							
Nivolumab	\$75.285.811	\$73.329.154	\$82.858.720	18,14	0,03		
Costo cuidado paliativo							
Cuidado Paliativo	\$1.151.996	\$1.055.293	\$4.526.936	13,96	0,36		

Tabla 8. Costos estimados para la segunda línea de tratamiento (Escenario 2)

Tecnología	Caso Base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico (distribución lognormal)		Fuente	
		Mínimo	Máximo	μ	σ		
Costo un ciclo de tratamiento (3 meses)							
Segunda línea tras tratamiento con nivolumab + ipilimumab o pembrolizumab + axitinib							
Cabozantinib	\$169.285.594	\$154.336.266	\$192.894.088	18,95	0,06	CNPMDP Circular 012 de 2021; SISMED 2022; ISS 2001	
Segunda línea tras tratamiento con sunitinib							
Nivolumab	\$75.285.811	\$73.329.154	\$82.858.720	18,14	0,03		
Costo cuidado paliativo							
Cuidado Paliativo	\$1.151.996	\$1.055.293	\$4.526.936	13,96	0,36		

Tabla 9. Costos estimados para el manejo de eventos adversos

Evento adverso (grado 3-4)	Caso Base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico (distribución lognormal)		Fuente
		Mínimo	Máximo	μ	σ	
Neumonitis	\$1.749.177	\$1.673.960	\$2.061.685	14,37	1,33	CNPMDP Circular 012 de 2021; SISMED 2022; ISS 2001
Colitis	\$1.434.121	\$1.371.220	\$1.692.953	14,18	0,05	
Hipofisitis	\$625.638	\$593.833	\$772.526	13,35	0,07	
Insuficiencia Adrenal	\$625.638	\$593.833	\$772.526	13,35	0,07	
Hepatitis	\$1.369.231	\$1.308.827	\$1.619.079	14,13	0,05	
Hipertensión Arterial	\$ 312.884	\$ 288.843	\$ 539.824	12,65	0,16	

4.3 Parámetros clínicos

4.3.1 Supervivencia global y supervivencia libre de progresión

Basado en los datos de los estudios clínicos CheckMate 214 y KEYNOTE-426 y teniendo en cuenta que el horizonte temporal es de cinco años, la extrapolación de las curvas de supervivencia solo fue aplicado para la SG y SLP del tratamiento con pembrolizumab+ axitinib, ya que el tiempo máximo de seguimiento fue de 30 meses (aproximadamente 3 años). Por el contrario, los pacientes en el estudio de nivolumab + ipilimumab tuvieron un seguimiento de hasta 5 años. En consideración, los datos para el tratamiento comparador (sunitinib) fue tomado del estudio CheckMate 214 para reducir la incertidumbre.

Tabla 10. Valores de AIC de las funciones de distribución

Distribución	Nivolumab + ipilimumab	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib
Supervivencia global			
Exponencial	1491,895	578,802	2352,323
Weibull	1493,598	579,937	2351,157
Log-normal	1491,063	586,437	2333,906
Log-logístico	1559,406	595,349	2389,556
Supervivencia libre de progresión			
Exponencial	1338,183	900,196	2033,791
Weibull	1340,183	900,220	2028,877
Log-normal	1302,216	889,254	1990,189
Log-logístico	1378,325	919,239	2044,130

Tabla 11. Distribuciones de probabilidad de las curvas SG y SLP

Tratamiento	Análisis de sensibilidad determinístico				Análisis de sensibilidad probabilístico (distribución normal)		Fuente
	Distribución	Parámetros Caso base	Mínimo	Máximo	μ	σ	
Supervivencia Global							
Nivolumab + Ipilimumab	Log-normal	μ : 3,7858	3,5609	4,0107	1,33	0,03	(Motzer, McDermott, et al., 2022)
		σ : 1,5333	1,3531	1,7375	0,43	0,06	
Pembrolizumab + Axitinib	Exponencial	λ : 0,0141	0,0107	0,0186	-4,07	0,14	(Powles et al., 2020)
Sunitinib	Log-normal	μ : 3,3575	3,1718	3,5431	1,21	0,03	(Motzer, McDermott, et al., 2022)
		σ : 1,3561	1,2051	1,5259	0,30	0,06	
Supervivencia libre de progresión							
Nivolumab + Ipilimumab	Log-normal	μ : 2,7293	2,549	2,9096	1,00	0,03	(Motzer, McDermott, et al., 2022)
		σ : 1,2749	1,1362	1,4305	0,24	0,06	
Pembrolizumab + Axitinib	Log-normal	μ : 2,540	2,325	2,755	0,93	0,04	(Powles et al., 2020)
		σ : 1,271	1,095	1,476	0,24	0,08	
Sunitinib	Log-normal	μ : 2,2116	2,0367	2,3866	0,79	0,04	Motzer, McDermott, et al., 2022)
		σ : 1,200	1,0634	1,3541	0,18	0,06	

Figura 3. Estimación de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de nivolumab + ipilimumab

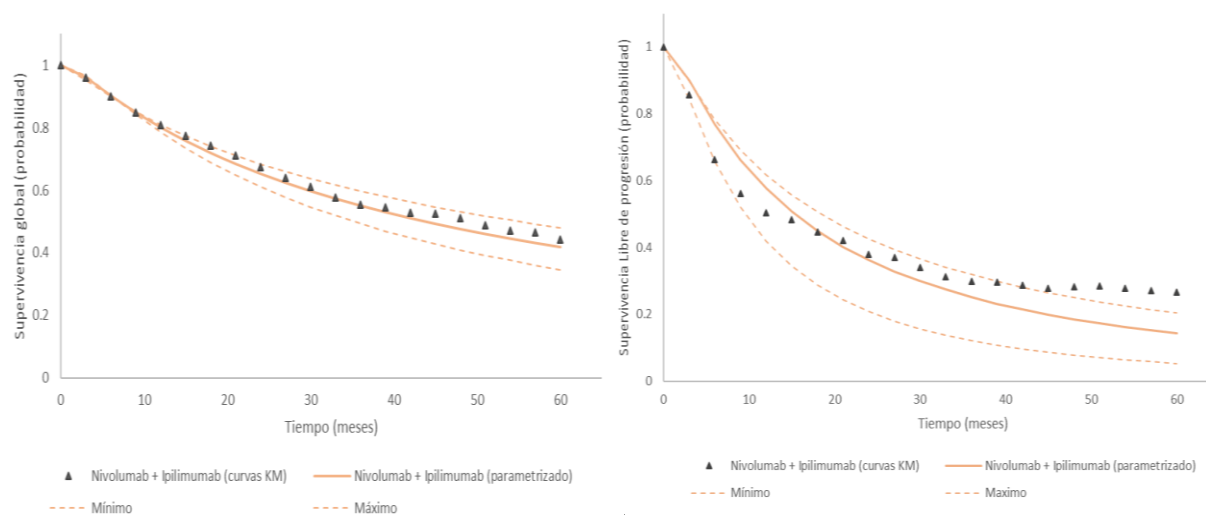


Figura 4. Estimación de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de pembrolizumab + axitinib

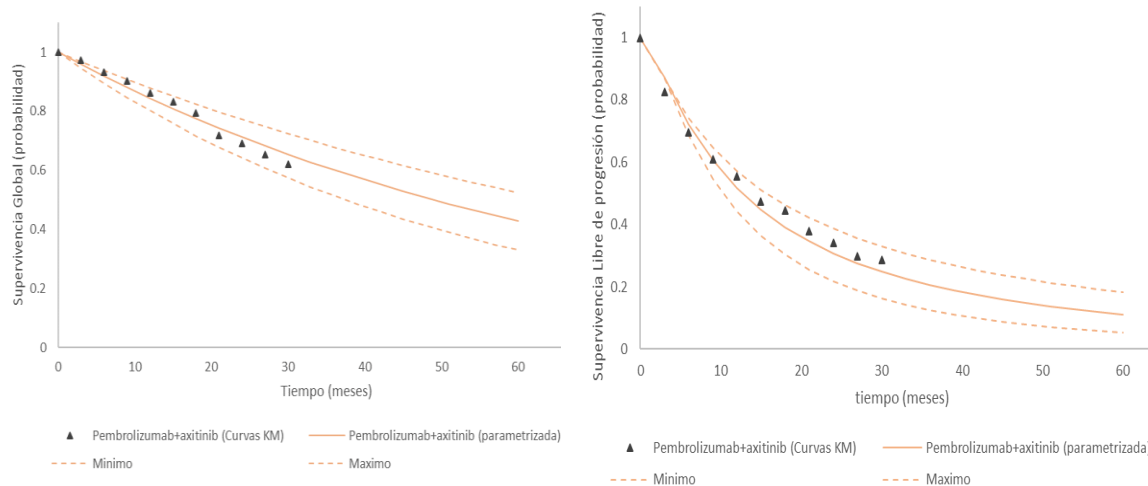
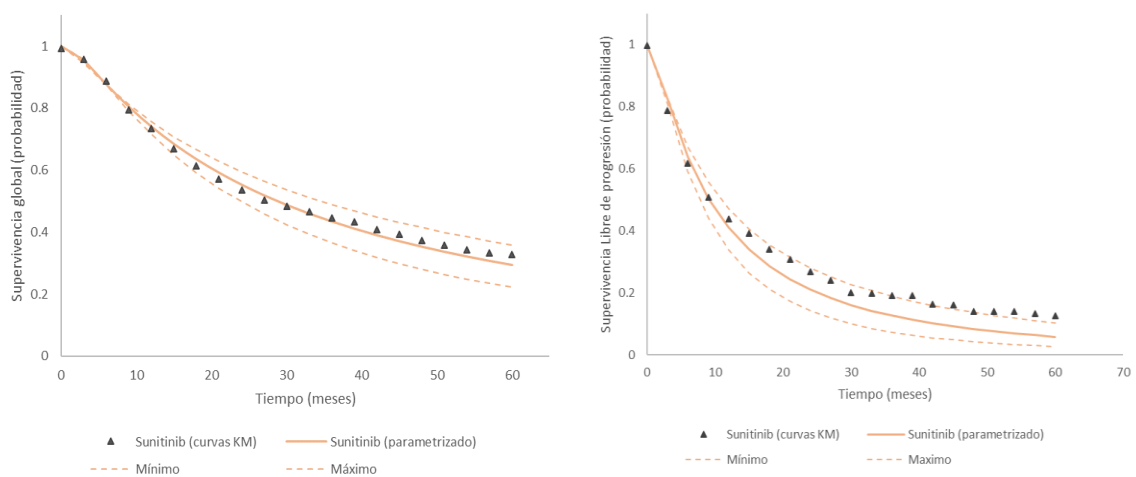


Figura 5. Estimación de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de sunitinib



4.4 Eventos adversos

En la tabla 12 se presentan los EAs y sus probabilidades.

Tabla 12. Tabla de los eventos adversos y probabilidades

Tecnología	Evento Adverso	Probabilidad	Fuente
Nivolumab + ipilimumab	Neumonitis	0,027	(Motzer, Rini, 2020)
	Colitis	0,020	
	Hipofisitis	0,027	
	Insuficiencia adrenal	0,020	
Pembrolizumab + axitinib	Hepatitis	0,023	(Powles et al., 2020; Rini et al., 2019)
	Hipertensión	0,212	
Sunitinib	Hipertensión	0,184	(Powles et al., 2020; Rini et al., 2019)

4.5 Utilidades

En la tabla 13 se presentan las utilidades de cada intervención en los diferentes estados de salud del modelo farmacoeconómico.

Tabla 13. Utilidades incluidas en la evaluación económica

Variables		Caso Base	Análisis de sensibilidad determinístico		Análisis de sensibilidad probabilístico (distribución beta)		Fuente
			Mínimo	Máximo	α	β	
Nivolumab + ipilimumab	SLP	0,78	0,71	0,85	104,94	29,60	(Chan et al., 2022)
	SP	0,66	0,45	0,82	16,62	8,56	
Pembrolizumab + axitinib	SLP	0,73	0,58	0,88	24,57	9,09	
	SP	0,66	0,53	0,79	33,67	17,34	
Sunitinib	SLP	0,72	0,58	0,86	28,45	11,06	
	SP	0,66	0,58	0,86	29,03	14,95	

4.6 Análisis de costo - efectividad

Los resultados del análisis de costo-efectividad se presentan en las tablas 14-16 para los dos escenarios. En las figuras 6 y 7 se observa el plano de costo-efectividad.

Tabla 14. Análisis de costo-efectividad incremental Escenario 1

Tecnología	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	RCEI
Años de vida					
Sunitinib	\$ 354.241.680		2,38		
Pembrolizumab + axitinib	\$ 713.422.858	\$ 359.181.178	2,75	0,37	Dominado (dominancia extendida)
Nivolumab + ipilimumab	\$ 719.715.015	\$ 6.292.156	2,80	0,05	\$ 123.017.042
AVAC					
Sunitinib	\$ 354.241.680		1,65		
Pembrolizumab + axitinib	\$ 713.422.858	\$ 359.181.178	1,90	0,25	Dominado (dominancia extendida)
Nivolumab + ipilimumab	\$ 719.715.015	\$ 6.292.156	1,98	0,08	\$ 78.548.715

Tabla 15. Análisis de costo-efectividad incremental Escenario 2

Tecnología	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	RCEI
Años de vida					
Sunitinib	\$ 354.241.680		2,38		
Pembrolizumab + axitinib	\$ 1.138.175.758	\$ 783.934.077	2,75	0,37	Dominado
Nivolumab + ipilimumab	\$ 1.086.695.432	-\$ 51.480.325	2,80	0,05	-\$ 1.006.484.413
AVAC					
Sunitinib	\$ 354.241.680		1,65		
Pembrolizumab + axitinib	\$ 1.138.175.758	\$ 783.934.077	1,90	0,25	Dominado
Nivolumab + ipilimumab	\$ 1.086.695.432	-\$ 51.480.325	1,98	0,08	-\$ 642.659.391

En el escenario 1, ninguna de las intervenciones puede eliminarse por dominancia simple dado que ninguna es menos costosa y más efectiva que las demás. Por otro lado, al considerar que cada opción es más efectiva de forma progresiva, se espera que los RCEI aumenten con cada comparación (Edlin et al., 2015). Sin embargo, los valores de RCEI estimados en la tabla 14 disminuyen cuando una intervención es comparada con la siguiente de mayor efectividad clínica, por lo que sugiere que hay una dominancia

40 ACE del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del CRM en Colombia

extendida como se muestra en la figura 6. Por su parte, en el escenario 2 se muestra una fuerte dominancia de nivolumab + ipilimumab sobre el pembrolizumab + axitinib, por lo que la frontera de eficiencia está dada por la unión entre sunitinib y nivolumab + ipilimumab, siendo la pendiente la RCEI.

Figura 6. Plano de costo-efectividad escenario 1

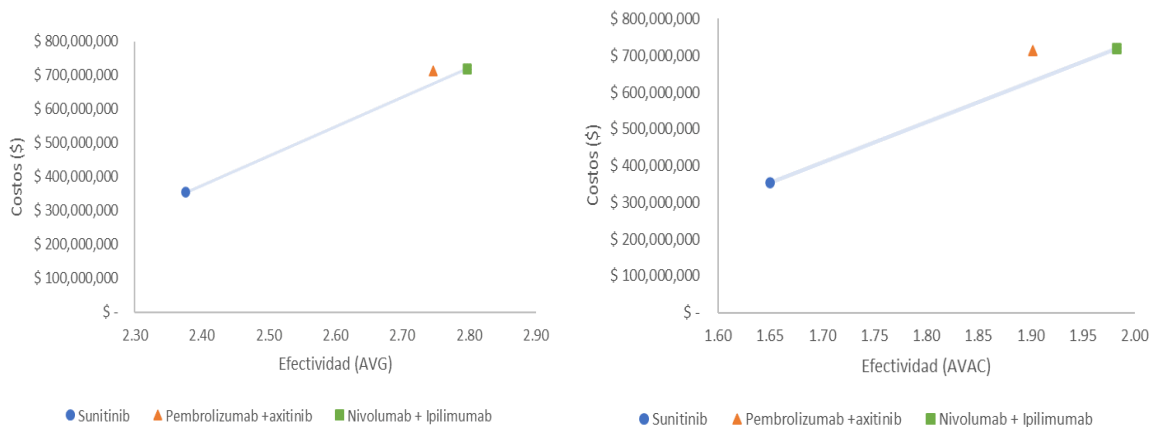
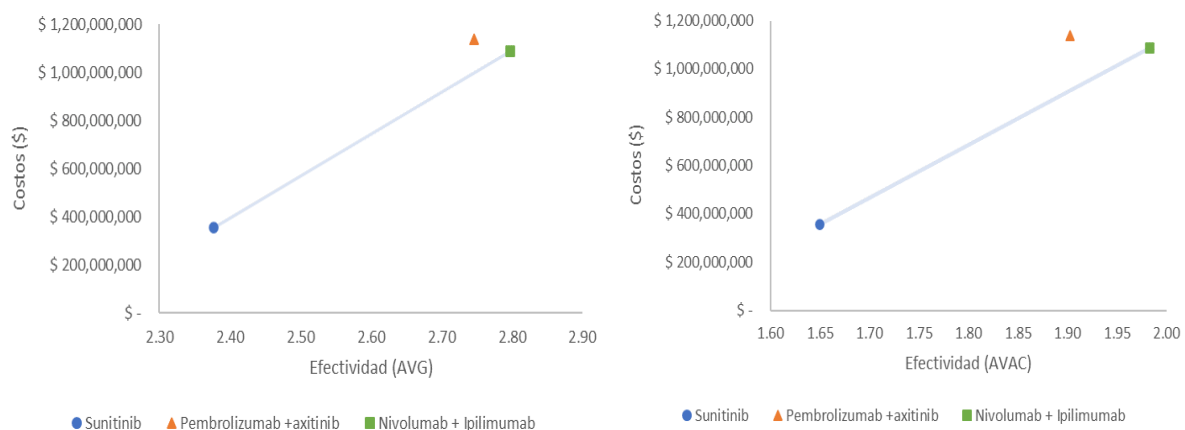


Figura 7. Plano de costo-efectividad escenario 2



Después de eliminar las opciones dominadas, el análisis de costo-efectividad se basó en las opciones terapéuticas presentadas en la tabla 16 para los dos escenarios. En esta tabla se encuentran los resultados de costos totales, años de vida (AV) y los AVAC para cada una de las opciones terapéuticas.

Tabla 16. Intervenciones y sus relaciones costo-efectividad después de aplicar los principios de dominancia

Tecnología	Costo	AV	RCEI (AVG)	AVAC	RCEI (AVAC)
Escenario 1					
Sunitinib	\$ 354.241.680	2,38	\$868.578.136	1,65	\$1.405.666.673
Nivolumab + ipilimumab	\$ 719.715.015	2,80		1,98	
Escenario 2					
Sunitinib	\$ 354.241.680	2,38	\$1.740.737.977	1,65	\$2.201.050.419
Nivolumab + ipilimumab	\$ 1.086.695.432	2,80		1,98	

4.7 Análisis de sensibilidad

4.7.1 Análisis de sensibilidad univariado

En las figuras 7 y 8 se representan los análisis de sensibilidad univariado, en los cuales se identifica que las variables con mayor efecto sobre la RCEI fueron los parámetros de las curvas de supervivencia global, mientras que los costos de los eventos adversos representaron la menor incidencia en su estimación

Figura 7. Diagrama de tornado nivolumab + ipilimumab vs sunitinib (escenario 1)

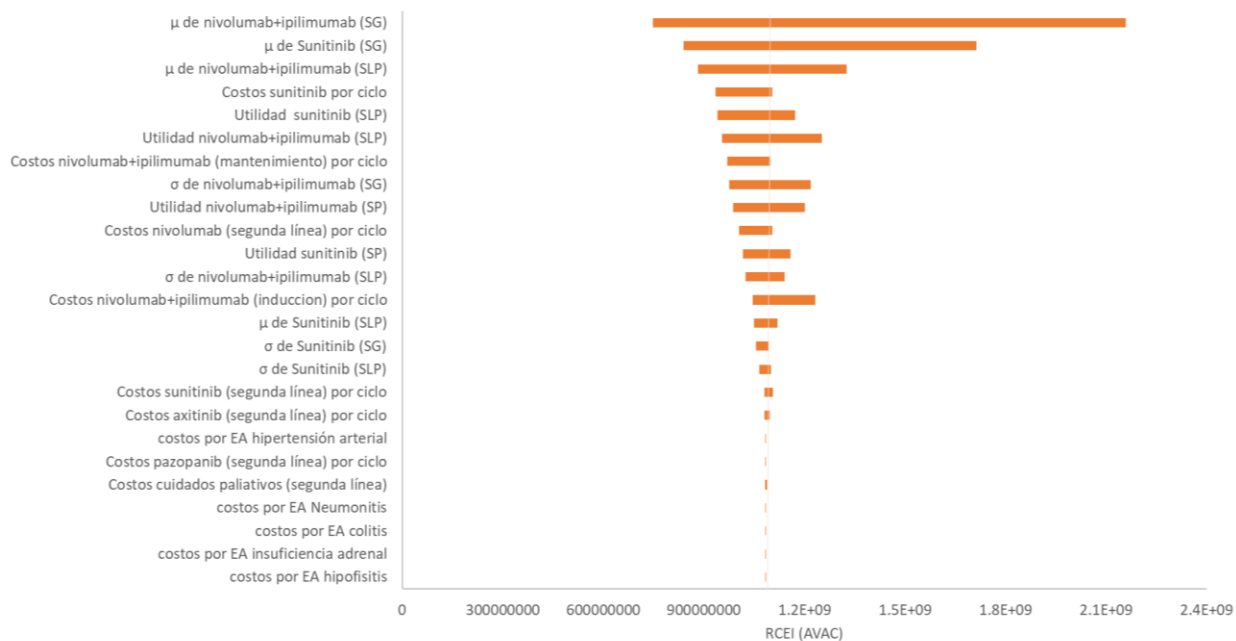
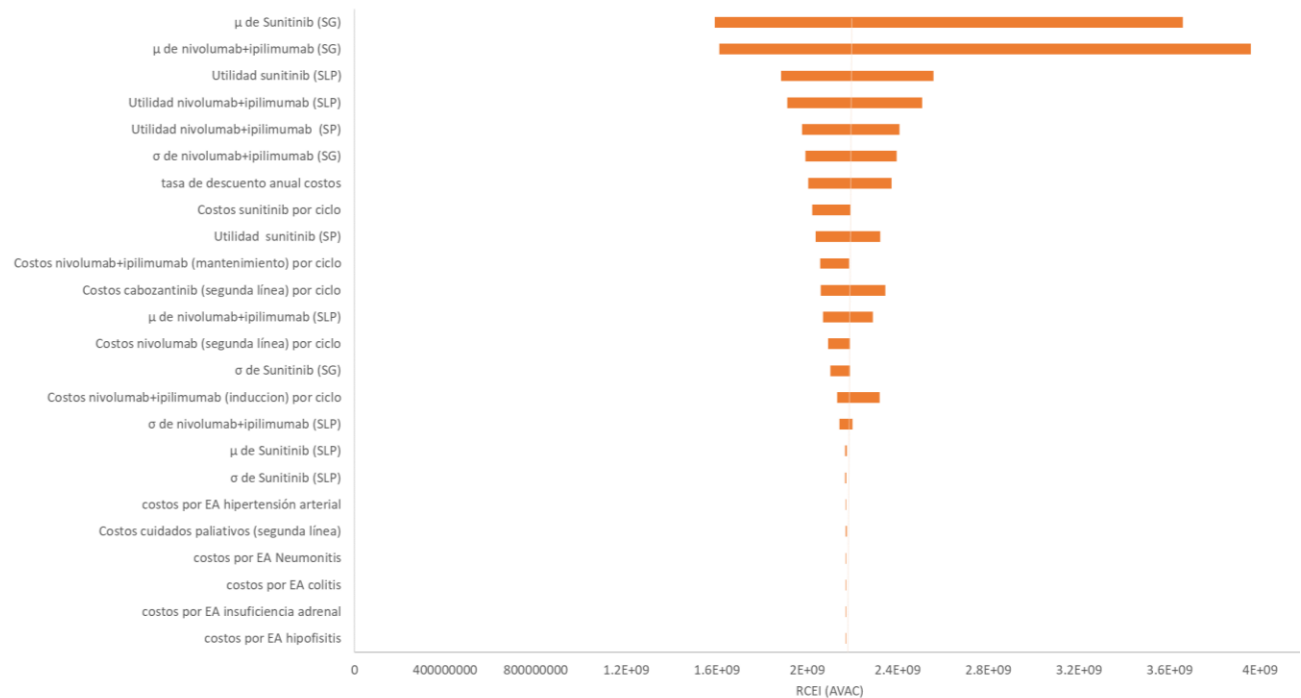


Figura 8. Diagrama de tornado nivolumab + ipilimumab vs sunitinib (escenario 2)



4.7.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

En las figuras 9 y 10 se representaron los resultados de las 1000 iteraciones para cada escenario, las simulaciones se encuentran por encima del umbral de DAP (\$23.313.600 millones de pesos colombianos). Aproximadamente 8% de las simulaciones se encuentran en el cuarto cuadrante en el que el nivolumab + ipilimumab fue más costoso y menos efectivo comparado con sunitinib. El 92% de las simulaciones restantes se localizaron en el primer cuadrante, por lo que en la mayoría de las simulaciones el nivolumab + ipilimumab fue más costoso y efectivo comparado con sunitinib. La curva de aceptabilidad (figuras 11 y 12) mostró que el sunitinib es la estrategia costo efectiva para el umbral de disposición a pagar en Colombia. Nivolumab + ipilimumab es costo-efectivo en un umbral >\$1.000.000.000 (pesos colombianos). Estos resultados indican que las terapias combinadas basadas en ICI de este análisis no son estrategias costo-efectivas para el tratamiento de pacientes adultos con CRM de célula clara (riesgo intermedio/desfavorable) en Colombia.

Figura 9. Análisis de sensibilidad probabilístico escenario 1. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib

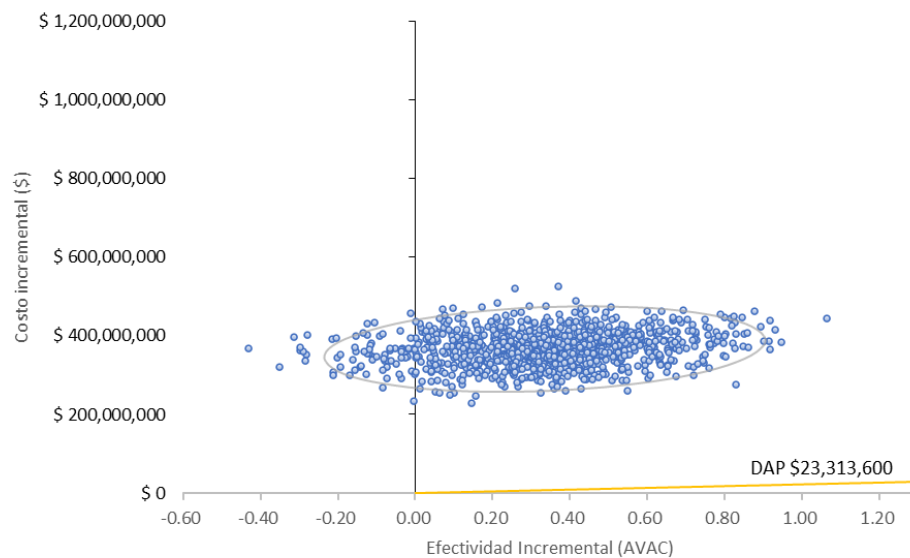


Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico escenario 2. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib

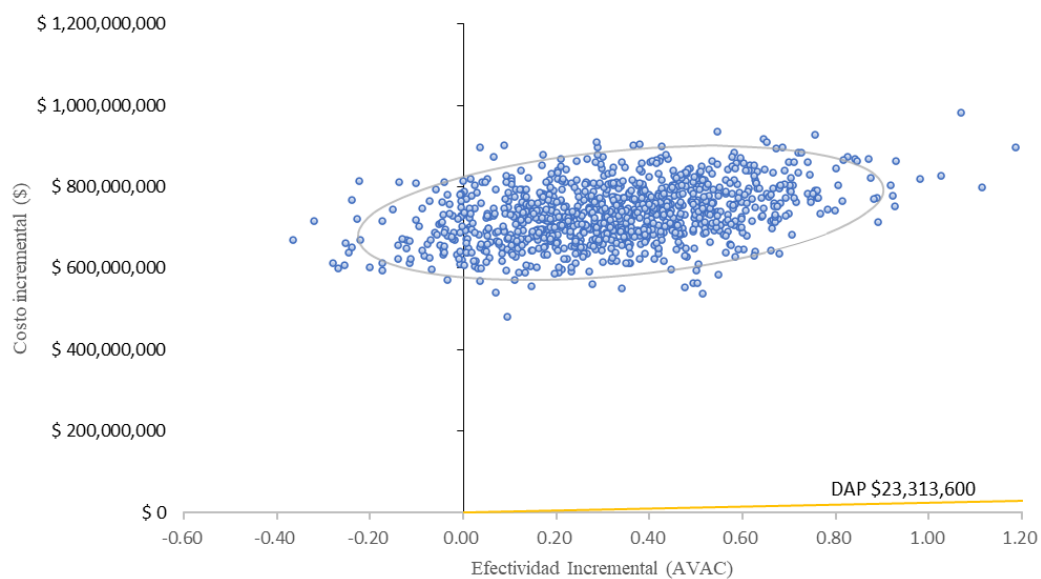


Figura 11. Curva de aceptabilidad escenario 1. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib

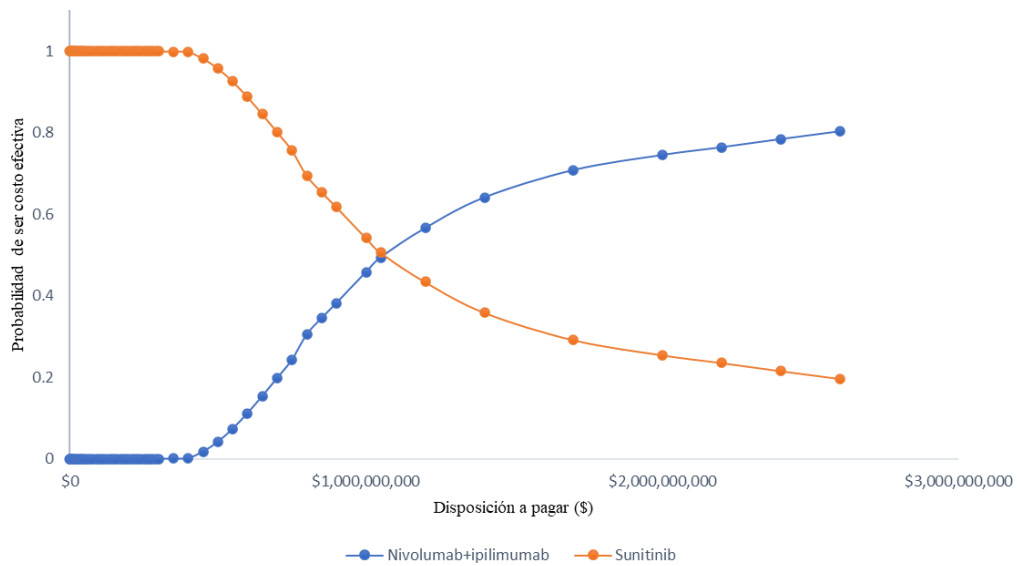
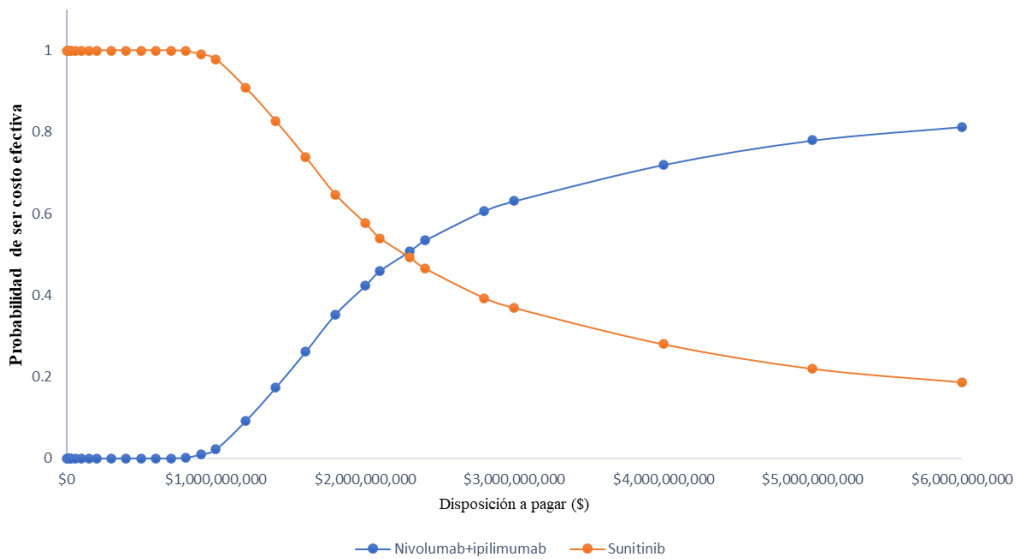


Figura 12. Curvas de aceptabilidad escenario 2. Nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib



Discusión de resultados

Las terapias combinadas basadas en los ICI se han convertido en nuevas opciones terapéuticas emergentes para el tratamiento del cáncer avanzado. Las guías de práctica clínica de la ESMO y de la NCCN recomiendan como terapia sistémica el nivolumab + ipilimumab y el pembrolizumab + axitinib para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM con pronóstico intermedio/desfavorable. Las recomendaciones fueron basadas en los resultados de los ECAs CheckMate 214 y KEYNOTE-426, los cuales fueron clasificados por un panel de expertos como nivel de evidencia categoría I (alto nivel de evidencia).

La evaluación de la calidad de la evidencia realizada en este trabajo mostró una certeza de moderada a alta, si bien son estudios controlados aleatorizados que cumplieron con la meta de reclutamiento de acuerdo con la potencia estadística utilizada (Motzer, McDermott, et al., 2022; Powles et al., 2020), tienen la limitación en que son estudios sin cegamiento, lo cual aumenta el riesgo de sesgo e impacta la calidad de la evidencia (Akl et al., 2013). Se ha sugerido que el conocimiento sobre el tratamiento al que se fue asignado el paciente puede ejercer sesgos sobre el efecto del tratamiento (Higgins et al., 2021). No obstante, recomiendan que este tipo de estudios implementen medidas más estrictas para prevenir desviaciones al protocolo que impacten los resultados del estudio (Higgins et al., 2021). Considerando que el cegamiento no siempre es posible, y esto es debido a las diferencias en las formas farmacéuticas, la vía de administración, el esquema de dosificación y los eventos adversos de las tecnologías a comparar.

Los estudios clínicos CheckMate 214 y KEYNOTE-426 demostraron mejores resultados en SG y SLP para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable y una menor frecuencia de EAs grado 3-4 (nivolumab + ipilimumab). La mejora de la respuesta al tratamiento con nivolumab + ipilimumab o pembrolizumab + axitinib se ha asociado con la acción sinérgica de los fármacos combinados, en relación con el efecto anti angiogénico y el efecto inmunomodulador para la restauración de la actividad antitumoral (Quhal et al., 2021). A pesar de estos resultados prometedores, el alto costo de estas inmunoterapias representa un reto para los sistemas de salud a fin de lograr la asignación de recursos eficiente con los mejores resultados en salud posibles para la población (Drummond et al., 2005; Tartari et al., 2016).

Las evaluaciones económicas representan un insumo para los tomadores de decisiones en la asignación de los recursos que son limitados. Se realizó el análisis de costo-efectividad de las terapias basadas en ICI (pembrolizumab + axitinib y nivolumab + ipilimumab) comparado con el sunitinib para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable. Los resultados sugieren que las terapias combinadas nivolumab + ipilimumab y pembrolizumab + axitinib no son costo-efectivas para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable en Colombia, bajo el umbral de costo-efectividad de \$23.313.600 COP. Los resultados del análisis de sensibilidad estocástico representados mediante la elipse de confianza y las curvas de aceptabilidad confirmaron la robustez de los resultados.

De acuerdo con el modelo económico y bajo los supuestos establecidos, se estimó una ganancia de 0,42 años de vida y 0,33 AVAC para nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib, y 0,37 años de vida y 0,25 AVAC para pembrolizumab + axitinib comparado con sunitinib. En el primer escenario, el pembrolizumab + ipilimumab resultó dominado (dominancia extendida) por el nivolumab + ipilimumab, por esta razón, la comparación se llevó a cabo entre el nivolumab + ipilimumab versus el sunitinib, obteniendo un valor de RCEI de \$868.578.134/AVG y \$1.098.260.790/AVAC. En el segundo escenario, el pembrolizumab + ipilimumab resultó dominado (dominancia absoluta) por el nivolumab + ipilimumab, en consideración, el RCEI de nivolumab + ipilimumab comparado con sunitinib fue de \$1.740.737.977/AVG y \$2.201.050.418/AVAC.

En el análisis por escenarios, los valores de RCEI son mayores para el escenario 2 comparado con el escenario 1, lo cual está asociado a los costos de tratamiento de la segunda línea (anexo 7). En las evaluaciones económicas revisadas establecen al cabozantinib como segunda línea en un uso del 60% al 100% de acuerdo con las recomendaciones del panel de expertos (Bensimon et al., 2020; Çakar et al., 2023; Li et al., 2021; Shay et al., 2021; Watson et al., 2020). Si bien, el cabozantinib es uno de los regímenes clasificados como categoría I por la NCCN para la segunda línea de tratamiento después de un inhibidor del VEGF (Motzer, Jonasch, et al., 2022), aun no hay evidencia clínica robusta sobre su beneficio clínico después del fallo de una terapia combinada basada en ICI. Iaxx et al., 2022 en su revisión indicó que con los datos disponibles no es posible establecer superioridad de un TKI sobre otro (sunitinib, pazopanib, axitinib y cabozantinib) en términos de SLP o tasa de respuesta, lo que sugeriría que los beneficios clínicos se mantienen independientemente del TKI indicado para la segunda línea de tratamiento. Por lo anterior, el escenario 1 requeriría menores costos para la ganancia de una unidad de efectividad clínica en comparación con el escenario 2.

En las evaluaciones económicas que se han realizado previamente en otros países, el pembrolizumab + axitinib no fue costo efectivo (J. Chen et al., 2019; Su et al., 2020; Watson et al., 2020) y el nivolumab + ipilimumab resultó ser costo-efectivo en los países con mayores ingresos como Estados Unidos (Chan et al., 2022; Hao et al., 2021; Shay et al., 2021; Su et al., 2020), Suiza (Çakar et al., 2023) y China (Hao et al., 2021), considerando que su disposición a pagar correspondieron respectivamente a 150.000 USD, 223.529 USD y 29.306 USD, es decir, están en un rango de aproximadamente \$121.787.501 a \$623.357.850 pesos colombianos de DAP por AVAC. De acuerdo con la curva de aceptabilidad, si Colombia tuviera este rango de DAP, el nivolumab + ipilimumab igualmente no sería una alternativa en salud costo-efectiva en Colombia.

Los manuales metodológicos han adoptado la regla de decisión usar el umbral de costo-efectividad de uno a tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita de acuerdo con lo emitido por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization WHO, 2001) . Sin embargo, estos valores han sido cuestionados en relación con su justificación teórica y su capacidad de aplicabilidad a determinado contexto, algunos análisis han mostrado umbrales de costo-efectividad menores a un PIB per cápita, que sugeriría que las decisiones de asignación de recursos basado en 1 a 3 PIB per cápita

conducirían a una reducción en la salud de la población (Ministerio de Salud Argentina, 2021). Por lo anterior, se utilizó como umbral de costo efectividad por AVAC el valor reportado en el estudio realizado por el IETS, ya que es la primera estimación de referencia bajo el contexto colombiano (Espinosa et al., 2022).

Durante la elaboración de esta evaluación económica fue publicado el documento sobre el *“posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requiera tratamiento sistémico oncológico”* por el IETS (Ávila et al., 2020), este informe tiene un componente de evaluación económica que contempla las alternativas terapéuticas disponibles para la primera línea de tratamiento del CRM de célula clara, incluyendo las terapias combinadas evaluadas en este estudio. Los resultados indicaron que el nivolumab + ipilimumab y el pembrolizumab + axitinib no son alternativas terapéuticas costo-efectivas en Colombia para ningún subgrupo de riesgo, lo cual es congruente con el resultado obtenido en este análisis para el subgrupo de riesgo intermedio/desfavorable. Se encontraron diferencias metodológicas en cuanto el modelo económico (utilizan el modelo de Markov), la segunda línea de tratamiento (no incluyen el cabozantinib dado que no tenía aprobación INVIMA), la estimación de los costos de los procedimientos lo hacen con la base de datos de Suficiencia, y el umbral de costo - efectividad lo establecieron en 1 a 3 PIB per cápita (Ávila et al., 2020).

Debido a los desafíos en la estimación de las probabilidades de transición, los modelos de supervivencia particionado han sido recomendados como modelos de decisión en las evaluaciones económicas, particularmente el NICE ha usado este enfoque para la evaluación de tecnologías en cáncer metastásico (Latimer, 2011; B. Woods et al., 2017). Los modelos de Markov tienen algunas limitaciones en cuanto que representa un reto la disponibilidad de los datos de transición de los pacientes, asume probabilidades de transición constantes y pueden no reflejar adecuadamente los resultados de supervivencia de la evidencia clínica (B. S. Woods et al., 2020). Si bien los modelos de supervivencia particionados ofrecen una ventaja práctica, ya que la información se obtiene de las curvas de Kaplan-Meier (normalmente publicadas), se debe tener especial atención en la extrapolación de los resultados a lo largo del tiempo, ya que esto está sujeto a mayor incertidumbre.

El análisis de costo-efectividad realizado en este estudio utilizó un horizonte temporal de 5 años en el que se estimaron los AVAC para pembrolizumab + axitinib (1.90 AVAC) y nivolumab + ipilimumab (1.98 AVAC). Al comparar los valores de los estudios realizados en el contexto de Estados Unidos, los cuales emplearon horizontes temporales de la expectativa de vida (>10 años), los resultados de los AVAC estuvieron en el rango de 2,42 a 3,23 para nivolumab + ipilimumab y 1,99 a 2,52 para pembrolizumab + axitinib, obteniendo AVAC incrementales > 0,39 (Chan et al., 2022; Hao et al., 2021; Li et al., 2021). Li et al., 2021 indicaron que los pacientes continuaron obteniendo beneficios después de los 5 años y que los RCEI fueron mayores bajo este horizonte temporal comparado con 10 años, debido a que los costos de tratamiento son mayores durante los primeros años, por lo que el análisis de costo-efectividad se vuelve desfavorable para las terapias basadas en ICI en un horizonte temporal menor a los 10 años.

No obstante, se debe tener en cuenta que los estudios clínicos KEYNOTE-426 y CheckMate 214 tuvieron hasta 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente, por lo que debe considerarse que la extrapolación de los datos clínicos está sujeto a una mayor incertidumbre, incluso si se ha realizado por análisis estadístico para la parametrización de las curvas de supervivencia. Asimismo, es importante realizar la validación externa de las curvas de supervivencia (Su et al., 2020; B. Woods et al., 2017), lo cual no fue posible efectuar debido a la falta de datos de supervivencia a largo plazo, siendo necesarios los estudios del mundo real y los estudios clínicos post-comercialización a largo plazo, que permitirían evaluar la concordancia de los resultados obtenidos en este análisis. Por lo tanto, esta es una de las principales limitaciones de este estudio y de las evaluaciones económicas que se han realizado basados en los datos de solo estos dos estudios clínicos.

Por otro lado, teniendo en cuenta que en Colombia no se cuenta con los pesos de utilidad para la estimación de los AVAC, el presente estudio utilizó las utilidades reportadas en la literatura derivado de los datos de los estudios clínicos, si bien son una aproximación constituyen una limitación sobre la precisión de los resultados obtenidos. No obstante, el uso de los AVAC ha sido recomendado como unidad de medida para la comparación homogénea de las tecnologías sanitarias, al considerar la calidad de vida en un marco uniforme (Chicaíza Becerra et al., 2013). Los pesos de utilidad representan un reto metodológico y conceptual dado que los AVAC calculados no son adaptables entre países, por lo que se ha sugerido que sean medidos específicamente para cada nación (Chicaíza Becerra et al., 2013).

Asimismo, se debe considerar que el subgrupo de riesgo evaluado es heterogéneo, ya que tienen diferencias en el porcentaje de expresión de PD-L1, la localización de la metástasis y/o el número de pacientes con nefrectomía previa, lo que podría representar diferencias en los resultados clínicos (Bosma et al., 2022). Algunos estudios han mostrado que las terapias basadas en ICI mantienen el beneficio clínico sin importar el porcentaje de expresión de PD-L1, sin embargo, los resultados son mejores en pacientes con alta expresión de PD-L1 (Quhal et al., 2021). Por lo que la prueba de PD-L1 previa permitiría una mejor asignación de recursos teniendo en cuenta los costos incrementales de las terapias basadas en ICI.

Finalmente, debido a la falta de datos sobre la efectividad de los tratamientos de segunda línea después del fallo de la terapia inicial, se asumieron las proporciones de pacientes con la segunda línea de tratamiento y que pasaron a cuidados paliativos, que pueden o no reflejar el porcentaje real de los tratamientos en segunda línea. Ante la incertidumbre, se requiere de la realización de estudios clínicos y evidencia de la práctica habitual que evalúen la eficacia y seguridad de los tratamientos en segunda línea de pacientes con CRM cuya enfermedad ha progresado después de la terapia combinada basada en ICI.

Conclusiones

La evidencia clínica disponible está fundamentada en los resultados de los estudios CheckMate 214 y KEYNOTE-426, si bien estos ECAs han sido clasificados como nivel de evidencia alta en las guías de práctica clínica, el análisis de la certeza de evidencia evaluada sugiere un nivel moderado ya que está limitado por el riesgo de sesgo de selección (ausencia de cegamiento del estudio). Por lo que aún se hace necesario estudios clínicos post-comercialización y los resultados de un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes para la comparación del efecto de las intervenciones.

Los ECAs CheckMate 214 y KEYNOTE-426 mostraron mejores resultados en SG y SLP para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable con las terapias combinadas basadas en ICI (nivolumab + ipilimumab o pembrolizumab + axitinib) en comparación con sunitinib. El nivolumab + ipilimumab y el pembrolizumab + axitinib mostraron mayor probabilidad de SG y SLP comparado con sunitinib en una mediana de seguimiento 5 años. El nivolumab + ipilimumab mostró el mejor perfil de seguridad en cuanto a la frecuencia de eventos adversos grado 3-4 pero la probabilidad de discontinuar el tratamiento por toxicidad fue mayor, mientras que los pacientes en tratamiento con pembrolizumab + axitinib o sunitinib la frecuencia de EAs grado 3-4 fue mayor pero manejable, dado que la probabilidad de discontinuación del tratamiento por toxicidad irreversible fue menor.

Se realizó la estimación de los costos de las terapias combinadas basadas en ICI (pembrolizumab + axitinib y nivolumab + ipilimumab) y el sunitinib para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM en riesgo intermedio/desfavorable desde la perspectiva del tercer pagador. Bajo los supuestos de modelo, y considerando la falta de evidencia sobre la segunda línea de tratamiento después del fallo de la terapia combinada, los costos fueron estimados bajo dos escenarios diferenciados por la segunda línea de tratamiento. En el primer escenario, los costos de tratamiento correspondieron a \$ 354.241.680 (sunitinib), \$713.422.858 (pembrolizumab + axitinib) y \$ 719.715.015 (nivolumab + ipilimumab), y en el segundo escenario los costos de tratamiento correspondieron a \$ 354.241.680 (sunitinib), \$ 1.138.175.758 (pembrolizumab + axitinib) y \$1.086.695.432 (nivolumab + ipilimumab). La carga económica de los tratamientos se encuentra mayormente durante el primer año (nivolumab + ipilimumab) y segundo año de tratamiento (pembrolizumab + axitinib). Asimismo, se evidenció que el costo de tratamiento depende en gran medida de la elección de la segunda línea de tratamiento, siendo el escenario 1 el que representaría menores costos para el manejo del CRM comparado con el escenario 2.

Se construyó un modelo de supervivencia particionado para la evaluación de costo-efectividad del tratamiento de primera línea con nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de pacientes con CRM de célula clara con riesgo intermedio/desfavorable en Colombia. El pembrolizumab + axitinib fue una terapia dominada en los dos escenarios por nivolumab + ipilimumab, lo cual concuerda con los hallazgos de las evaluaciones económicas realizadas en otros países. Bajo los supuestos del modelo y el umbral de DAP de \$23.313.600 COP, los resultados de este estudio demostraron que las terapias combinadas nivolumab + ipilimumab y pembrolizumab + axitinib comparadas con el sunitinib no son tecnologías costo-efectivas en ninguno de los dos escenarios definidos. El análisis de sensibilidad probabilístico demostró la robustez de los resultados, donde las terapias combinadas tuvieron mejores resultados con mayores costos en el 92,0% de las simulaciones superando el umbral de DAP.

La presente evaluación económica constituye un aporte para la elección de la mejor alternativa terapéutica para el tratamiento en primera línea de pacientes con CRM de célula clara con pronóstico de riesgo intermedio/desfavorable en Colombia, en términos de

eficacia, seguridad y eficiencia económica. Las terapias combinadas demostraron mejores beneficios clínicos, sin embargo, desde el punto de eficiencia económica para el sistema de salud, la asignación de recursos para el uso de estas terapias conduciría a reducciones en salud de la población debido al nivel de recursos disponibles que es limitado. Es de considerar que el nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab y axitinib están incluidos en el PBS con cargo a la UPC, y si bien la resolución 2292 del 2021 establece la autonomía del profesional de la salud en la elección del tratamiento desde el principio de competencia, el principio de eficiencia establece que el sistema de salud debe procurar la mejor utilización social y económica para garantizar el derecho a la salud en toda la población. No obstante, existen factores adicionales en la toma de decisiones que pueden superar el criterio de eficiencia económica, ya que se debe procurar el goce efectivo del derecho fundamental a la salud.

Fuente de Financiación

El presente trabajo no recibió financiación y se realiza como producción académica.

Declaración conflicto de intereses

- Angie Yepes Hernández, manifiesta no tener conflicto de interés.
- Jorge Augusto Díaz Rojas, manifiesta no tener conflicto de interés.
- Los estudios clínicos incluidos en esta evaluación económica (Motzer, McDermott, et al., 2022, y Powles et al., 2020) recibieron financiación de la industria farmacéutica, y los investigadores informaron la declaración de conflicto de interés en cada uno de los estudios.
- Los costos incorporados en la evaluación económica no tienen conflicto de interés, la estimación de los costos se basó en los precios de medicamentos y procedimientos de las bases de datos públicas (SISMED 2022, circular 012 de 2021, tarifas del ISS 2001)

Bibliografía

- Akl, E., Mustafa, R., Santesso, N., & Wiercioch, W. (2013). *GRADE handbook. Chapter 5. Quality of evidence.* GRADE Handbook. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>
- Ávila, D., Chocontá Piraquive, L. A., Manneth-Kopp, R. A., Ordóñez, A., Orozco, L. E., Osorio Arango, L. K., Ospina Lizarazo, N., Pieschacón, J. R., Posada, A., Sanmartín, D. J., Segura, D., & Rojas, M. X. (2020). *Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del carcinoma renal avanzado , metastásico con predominio de células claras , que requiera tratamiento sistémico oncológico.*
- Bensimon, A. G., Zhong, Y., Swami, U., Briggs, A., Feng, Y., Song, Y., Signorovitch, J., Adejoro, O., Chakravarty, A., Chen, M., Perini, R. F., Geynisman, D. M., Bensimon, A. G., Zhong, Y., Swami, U., Briggs, A., Young, J., Feng, Y., Song, Y., ... Group, F. (2020). *Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma.* <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1799771>
- Bosma, N. A., Warkentin, M. T., Gan, C. L., Karim, S., Heng, D. Y. C., Brenner, D. R., & Lee-Ying, R. M. (2022). Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Open Science*, 37, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.12.007>
- Brahmer, J. R., Lacchetti, C., Schneider, B. J., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Ernstoff, M. S., Gardner, J. M., Ginex, P., Hallmeyer, S., Chakrabarty, J. H., Leigh, N. B., Mammen, J. S., McDermott, D. F., Naing, A., Nastoupil, L. J., Phillips, T., Porter, L. D., ... Thompson, J. A. (2018). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), 1714–1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
- Briggs, A., Claxton, K., & Sculpher, M. (2007). Decision modelling for health economic evaluation. In *Journal of Epidemiology & Community Health* (Vol. 61, Issue 9). <https://doi.org/10.1136/jech.2007.059576>
- Briggs, A. H., & Gray, A. M. (1999). Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technology Assessment*, 3(2). <https://doi.org/10.3310/hta3020>

- Buchbinder, E. I., & Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology*, 39(1), 98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
- Çakar, E., Oniangue-Ndza, C., Schneider, R. P., Klijn, S. L., Vogl, U. M., Rothermundt, C., & May, J. R. (2023). Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab for the First-Line Treatment of Intermediate/Poor-Risk Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Switzerland. *PharmacoEconomics - Open*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00395-1>
- Canil, C., Kapoor, A., Basappa, N. S., Bjarnason, G., Bossé, D., Dudani, S., Graham, J., Gray, S., Hansen, A. R., Heng, D. Y. C., Karakiewicz, P. I., Kollmannsberger, C., Lalani, A. K. A., North, S. A., Patenaude, F., Soulières, D., Thana, M., Winquist, E., Wood, L. A., ... Hotte, S. J. (2021). Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. *Canadian Urological Association Journal*, 15(4), 84–97. <https://doi.org/10.5489/CUAJ.7245>
- Capitanio, U., & Montorsi, F. (2016). Renal cancer. *The Lancet*, 387(10021), 894–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
- Cardona, A. F., Godoy, J., Cáceres, H., Otero, J. M., Luján, M., Lopera, D., Pacheco, J., Spath, A., Carranza, H., Becerra, H., & Gis, P. (2012). First line treatment for metastatic renal cell carcinoma in Colombia: a cost-effectiveness analysis. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 1(3), 15–23. <https://doi.org/10.51643/22562915.310>
- Cattrini, C., Messina, C., Airolidi, C., Buti, S., Roviello, G., & Mennitto, A. (2021). Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Urology*, 13(6), 1–10. <https://doi.org/10.1177/https>
- Ceballos, R., Prieto, A., Calvo, L., & Hernández, E. (2010). *EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD Documento Metodológico*.
- Chan, A., Dang, C., Wisniewski, J., Weng, X., Hynson, E., Zhong, L., & Wilson, L. (2022). A Cost-effectiveness Analysis Comparing Pembrolizumab-Axitinib, Nivolumab-Ipilimumab, and Sunitinib for Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 45(2), 66–73. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000884>
- Chen, J., Hu, G., Chen, Z., Wan, X., Tan, C., Zeng, X., & Cheng, Z. (2019). Cost-effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in First-line Advanced Renal Cell Carcinoma in China. *Clinical Drug Investigation*, 39(10), 931–938. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00820-6>
- Chen, Y., Tortorici, M. A., Garrett, M., Hee, B., Klamerus, K. J., & Pithavala, Y. K. (2013). Clinical pharmacology of axitinib. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(9), 713–725. <https://doi.org/10.1007/S40262-013-0068-3>
- Chicaíza Becerra, L., García-Molina, M., Romano Gómez, G., & Becerra, L. C. (2013).

- Análisis costo utilidad: evolución, fundamentos e implicaciones.*
- Claxton, K. (2010). *Appropriate Perspectives for Health Care Decisions*.
- Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization WHO. (2001). *Macroeconomics and health : investing in health for economic development : executive summary / report of the Commission on Macroeconomics and Health*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42463>
- Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. (2001). ACUERDO No. 256 DE 2.001. *Manual de Tarifas de La Entidad Promotora de Salud Del Seguro Social, 001(256)*, 1–208.
- DANE. (n.d.). *Estimaciones del cambio demográfico*. 2022. Retrieved July 4, 2023, from <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/estimaciones-del-cambio-demografico>
- Deeks, E. D., & Keating, G. M. (2006). *Sunitinib*. 66(17), 2255–2266.
- Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'Brien, B., & Stoddart, G. (2005). Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes. In *Oxford University Press Inc* (Issue 3). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=PT%0Ahttp://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52012PC0011:pt:NOT>
- Edlin, R., McCabe, C., Hulme, C., Hall, P., & Wright, J. (2015). Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment. In *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15744-3>
- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Grünwald, V., Gillessen, S., & Horwich, A. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(5), 706–720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>
- Espinosa, O., Rodríguez-Lesmes, P., Orozco, L., Ávila, Di., Enríquez, H., Romano, G., & Ceballos, M. (2022). Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy and Planning*, 37(3), 359–368. <https://doi.org/10.1093/HEAPOL/CZAB146>
- Fiebig, J., & Kraywinkel, K. (2019). Epidemiology of renal cell carcinoma in Germany. *Onkologie*, 11(3), 79–87. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0580-7>
- Gao, X., & McDermott, D. F. (2018). Ipilimumab in combination with nivolumab for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(9), 947. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1513485>
- Hao, X., Shen, A., & Wu, B. (2021). Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Therapy in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.573852>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V.

- A. (2021). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (pp. 1–694). <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Hoyle, M. W., & Henley, W. (2011). Improved curve fits to summary survival data: Application to economic evaluation of health technologies. *BMC Medical Research Methodology*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-139>
- Hsieh, J. J., Purdue, M. P., Signoretti, S., Swanton, C., Albiges, L., Schmidinger, M., Heng, D. Y., Larkin, J., & Ficarra, V. (2017a). Renal cell carcinoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.9>
- Hsieh, J. J., Purdue, M. P., Signoretti, S., Swanton, C., Albiges, L., Schmidinger, M., Heng, D. Y., Larkin, J., & Ficarra, V. (2017b). Renal cell carcinoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.9>
- Hu-Lowe, D. D., Zou, H. Y., Grazzini, M. L., Hallin, M. E., Wickman, G. R., Amundson, K., Chen, J. H., Rewolinski, D. A., Yamazaki, S., Wu, E. Y., McTigue, M. A., Murray, B. W., Kania, R. S., O'Connor, P., Shalinsky, D. R., & Bender, S. L. (2008). Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 14(22), 7272–7283. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0652>
- Iaxx, R., Lefort, F., Domblides, C., Ravaud, A., Bernhard, J.-C., & Gross-Goupil, M. (2022). *An Evaluation of Cabozantinib for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: Focus on Patient Selection and Perspectives*. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S251673>
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*.
- INVIMA. (n.d.). *Consulta de Registros Sanitarios*. Retrieved July 4, 2023, from https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
- Kwok, G., Yau, T. C. C., Chiu, J. W., Tse, E., & Kwong, Y. L. (2016). Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(11), 2777–2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
- Lalani, A.-K. A., Heng, D. Y. C., Basappa, N. S., Wood, L., Iqbal, N., McLeod, D., & Kollmannsberger, C. (2022). Evolving landscape of first-line combination therapy in advanced renal cancer: a systematic review. *Therapeutic Advances Medical Oncology*, 14(6), 1–17. <https://doi.org/10.1177/https>
- Latimer, N. (2011). NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. *Sheffield: Report by the Decision Support Unit, 0*. http://www.nicedsu.org.uk/NICE_DSU_TSD_Survival_analysis.updated_March_2013.v2.pdf
- Li, S. N., Li, J. H., Peng, L. B., Li, Y. M., & Wan, X. M. (2021). Cost-Effectiveness of Frontline

- Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the Era of Immunotherapies. *Frontiers in Pharmacology*, 12(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.718014>
- Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bedke, J., Capitanio, U., Dabestani, S., Fernández-Pello, S., Giles, R. H., Hofmann, F., Hora, M., Klatte, T., Kuusk, T., Lam, T. B., Marconi, L., Powles, T., Tahbaz, R., Volpe, A., Bex, A., & Catto, J. (2022). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>
- Lombardi, P., Filetti, M., Falcone, R., Di Bidino, R., Iacovelli, R., Ciccicarese, C., Bria, E., Tortora, G., Scambia, G., & Daniele, G. (2022). New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 106(November 2021), 102377. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102377>
- Makhov, P., Joshi, S., Ghatalia, P., Kutikov, A., Uzzo, R. G., & Kolenko, V. M. (2018). Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(7), 1355–1364. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1299>
- Massari, F., Rizzo, A., Mollica, V., Rosellini, M., Marchetti, A., Ardizzoni, A., & Santoni, M. (2021). Immune-based combinations for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *European Journal of Cancer*, 154, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.015>
- Ministerio de Salud Argentina. (2021). *Umbrales de costo-efectividad para evaluación de tecnologías sanitarias*. 14. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2011). Ley 1438 de 2011. *Ley 1438 de 2011*. <https://doi.org/10.2307/j.ctvswx8sw.11>
- Monteiro, F. S. M., Soares, A., Debiasi, M., Schutz, F. A., Maluf, F. C., Bastos, D. A., Sasse, A., Cauduro, C. G. S., Mendes, G. O., Ziegelmann, P. K., & Fay, A. P. (2020). First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*, 18(4), 244-251.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.02.012>
- Motzer, Rini, et al. (2020). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 October; 20(10): 1370–1385. *Doi:10.1016/S1470-2045(19)30413-9*. Corresponding, 176(5), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30413-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9).Corresponding
- Motzer, R. J., Jonasch, E., Agarwal, N., Alva, A., Baine, M., Beckermann, K., Carlo, M. I., Choueiri, T. K., Costello, B. A., Derweesh, I. H., Desai, A., Ged, Y., George, S., Gore, J. L., Haas, N., Hancock, S. L., Kapur, P., Kyriakopoulos, C., Lam, E. T., ... Motter, A. (2022). Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in

Oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(1), 71–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>

Motzer, R. J., McDermott, D. F., Escudier, B., Burotto, M., Choueiri, T. K., Hammers, H. J., Barthélémy, P., Plimack, E. R., Porta, C., George, S., Powles, T., Donskov, F., Gurney, H., Kollmannsberger, C. K., Grimm, M. O., Barrios, C., Tomita, Y., Castellano, D., Grünwald, V., ... Tannir, N. M. (2022). Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 128(11), 2085–2097. <https://doi.org/10.1002/cncr.34180>

Nocera, L., Karakiewicz, P. I., Wenzel, M., Tian, Z., Shariat, S. F., Saad, F., Chun, F. K. H., Briganti, A., Kapoor, A., & Lalani, A. K. (2022). Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Urology*, 207(1), 16–24. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002252>

Panamerican Health Organization. (n.d.). *PAHO/WHO | Health Technology Assessment (HTA)*. Retrieved June 26, 2022, from https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9229:2013-tecnologias-sanitarias&Itemid=41687&lang=en

Powles, T., Plimack, E. R., Soulières, D., Waddell, T., Stus, V., Gafanov, R., Nosov, D., Pouliot, F., Melichar, B., Vynnychenko, I., Azevedo, S. J., Borchiellini, D., McDermott, R. S., Bedke, J., Tamada, S., Yin, L., Chen, M., Molife, L. R., Atkins, M. B., & Rini, B. I. (2020). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(12), 1563–1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8)

Prieto Martínez, V. A. (2016). *Evaluación económica de los tratamientos de primera línea en pacientes con carcinoma de células renales metastásico en Colombia*.

Quhal, F., Mori, K., Bruchbacher, A., Resch, I., Mostafaei, H., Pradere, B., Schuetfort, V. M., Laukhtina, E., Egawa, S., Fajkovic, H., Remzi, M., Shariat, S. F., & Schmidinger, M. (2021). First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Oncology*, 4(5), 755–765. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.03.001>

Quiroga Matamoros, W., Fernandez, F., Citarella Otero, D., Rangel, J., Estrada Guerrero, A., & Patiño, I. D. (2016). Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urología Colombiana*, 25(2), 169–189. <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.002>

Rini, B. I. (1996). Sunitinib. *Exper Opinion on Pharmacotherapy*, 8(14), 2359–2369. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5611.176-a>

Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., Pouliot, F., Alekseev, B., Soulières, D., Melichar, B., Vynnychenko, I., Kryzhanivska, A., Bondarenko, I., Azevedo, S. J., Borchiellini, D., Szczylik, C., Markus, M., McDermott, R. S., Bedke, J., ... Powles, T. (2019). Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1816714>

-
- Sati, N., Boyne, D. J., Cheung, W. Y., Cash, S. B., & Arora, P. (2021). Factors Modifying the Associations of Single or Combination Programmed Cell Death 1 and Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitor Therapies With Survival Outcomes in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(1), e2034201. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.34201>
- Shauver, M. J., & Chung, K. C. (2013). Applying Economic Principles to Outcomes Analysis. *Clinics in Plastic Surgery*, 40(2), 281. <https://doi.org/10.1016/J.CPS.2012.10.004>
- Shay, R., Nicklawsky, A., Gao, D., & Lam, E. T. (2021). A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Pembrolizumab Plus Axitinib and Versus Avelumab Plus Axitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, 19(4), 370-370.e7. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.01.009>
- Shpilsky, J., Catalano, P. J., & McDermott, D. F. (2021). First-Line Immunotherapy Combinations in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Kidney Cancer*, 5(3), 153–163. <https://doi.org/10.3233/KCA-210120>
- Soto Álvarez, J. (2012). Diseño Y Realización De Evaluaciones Económicas a Través De Modelos Analíticos De Decisión. In *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*: https://doi.org/10.1007/978-84-940346-6-4_12
- Su, Y., Fu, J., Du, J., & Wu, B. (2020). *First-line treatments for advanced renal- cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors : systematic review , network meta-analysis and cost-effectiveness analysis*. 1–11. <https://doi.org/10.1177/https>
- Tartari, F., Santoni, M., Burattini, L., Mazzanti, P., Onofri, A., & Berardi, R. (2016). Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: Recent insights and future challenges. *Cancer Treatment Reviews*, 48, 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.002>
- Vogelzang, N. J., & Stadler, W. M. (1998). Kidney cancer. *The Lancet*, 352(9141), 1691–1696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01041-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01041-1)
- Wan, X., Peng, L., & Li, Y. (2015). A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: A simulation study. *PLoS ONE*, 10(3), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121353>
- Watson, T. R., Gao, X., Reynolds, K. L., & Kong, C. Y. (2020a). cost-Effectiveness of pembrolizumab plus axitinib vs nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in the US. *JAMA Network*.
- Watson, T. R., Gao, X., Reynolds, K. L., & Kong, C. Y. (2020b). Cost-effectiveness of Pembrolizumab Plus Axitinib Vs Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in the US. *JAMA Network Open*, 3(10).

<https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.16144>

Woods, B. S., Sideris, E., Palmer, S., Latimer, N., & Soares, M. (2020). Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value in Health*, 23(12), 1613–1621. <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2020.08.2094>

Woods, B., Sideris, E., Palmer, S., Latimer, N., & Soares, M. (2017). 19. NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis For Decision Modelling in Health Care: a Critical Review Report. *NICE Decision Support Unit*, June, 1–72. www.nicedsu.org.uk

World Health Organization. GLOBOCAN. (n.d.). *Cancer Today*. 2020. Retrieved June 26, 2022, from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de las evaluaciones económicas

Reporte de Búsqueda	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE, EMBASE
Fecha de búsqueda	11 septiembre 2022
Rango de fecha de búsqueda	2014-2022
Restricciones de lenguaje	Inglés
Otros límites	Evaluaciones económicas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#40. #28 AND #39 #39. #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 #38. (cost NEAR/3 effectiveness):ab,ti #37. costeffectiveness:ab,ti #36. 'cost effectiveness':ab,ti #35. (cost NEAR/3 benefit):ab,ti #34. 'cost benefit':ab,ti #33. (cost NEAR/3 utility):ab,ti #32. costutility:ab,ti #31. 'cost utility':ab,ti #30. (health NEAR/5 economics):ab,ti #29. (economic NEAR/5 analysis):ab,ti #28. #6 AND #25 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) AND [2014-2022]/py #27. #6 AND #25 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) #26. #6 AND #25 #25. #13 OR #21 OR #24 #24. #22 OR #23 #23. sutent:ab,ti #22. sunitinib:ab,ti #21. #17 AND #20 #20. #18 OR #19 #19. inlyta:ab,ti #18. axitinib:ab,ti #17. #14 OR #15 OR #16 #16. lambrolizumab:ab,ti #15. keytruda:ab,ti #14. pembrolizumab:ab,ti #13. #9 AND #12 #12. #10 OR #11 #11. yervoy:ab,ti #10. ipilimumab:ab,ti #9. #7 OR #8 #8. opdivo:ab,ti #7. nivolumab:ab,ti #6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #5. (carcinoma NEAR/5 renal):ab,ti #4. (renal NEAR/5 cancer*):ab,ti #3. (cancer* NEAR/5 kidney):ab,ti #2. (renal NEAR/5 neoplasm*):ab,ti</p>

64 ACE del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib para el tratamiento de primera línea del CRM en Colombia

	#1. (kidney NEAR/5 neoplasm*):ab,ti
Referencias identificadas	118

Criterios de inclusión:

- Estudios de costos-efectividad o costo-utilidad
- Evaluaciones económicas que incluyan en su análisis la comparación del nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib comparado con el sunitinib en la primera línea de tratamiento de pacientes con CRM.

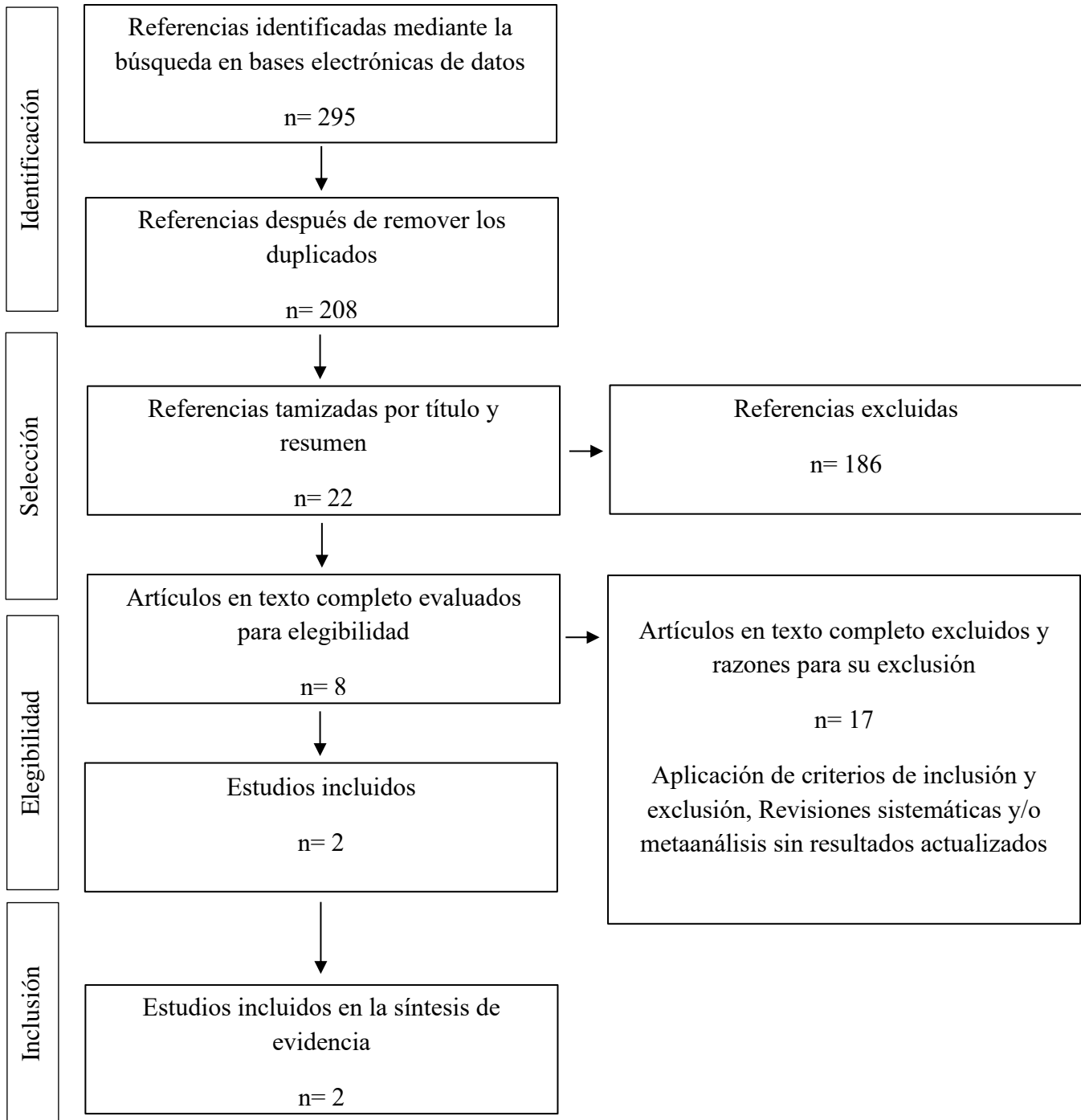
Criterios de exclusión:

- Estudios de minimización de costos

Anexo 2. Estrategia de búsqueda para la eficacia y seguridad

Reporte de Búsqueda	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE, EMBASE,
Fecha de búsqueda	9 septiembre 2022
Rango de fecha de búsqueda	2015-2022
Restricciones de lenguaje	Inglés
Otros límites	Revisiones sistemáticas / metaanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#29. #6 AND #25 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2014-2022]/py</p> <p>#28. #6 AND #25 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)</p> <p>#27. #6 AND #25 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#26. #6 AND #25</p> <p>#25. #13 OR #21 OR #24</p> <p>#24. #22 OR #23</p> <p>#23. sutent:ab,ti</p> <p>#22. sunitinib:ab,ti</p> <p>#21. #17 AND #20</p> <p>#20. #18 OR #19</p> <p>#19. inlyta:ab,ti</p> <p>#18. axitinib:ab,ti</p> <p>#17. #14 OR #15 OR #16</p> <p>#16. lambrolizumab:ab,ti</p> <p>#15. keytruda:ab,ti</p> <p>#14. pembrolizumab:ab,ti</p> <p>#13. #9 AND #12</p> <p>#12. #10 OR #11</p> <p>#11. yervoy:ab,ti</p> <p>#10. ipilimumab:ab,ti</p> <p>#9. #7 OR #8</p> <p>#8. opdivo:ab,ti</p> <p>#7. nivolumab:ab,ti</p> <p>#6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#5. (carcinoma NEAR/5 renal):ab,ti</p> <p>#4. (renal NEAR/5 cancer*):ab,ti</p> <p>#3. (cancer* NEAR/5 kidney):ab,ti</p> <p>#2. (renal NEAR/5 neoplasm*):ab,ti</p> <p>#1. (kidney NEAR/5 neoplasm*):ab,ti</p>
Referencias identificadas	295
Total referencias sin duplicados	208

Anexo 3. Diagrama PRISMA



Anexo 4. Evaluación de la certeza de la evidencia

Nivolumab+Ipilimumab comparado con sunitinib para el tratamiento de pacientes >18 años con cáncer renal metastásico de célula clara con pronóstico intermedio a desfavorable sin tratamiento previo

Bibliografía: Motzer, Robert J et al. "Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma." Cancer vol. 128,11 (2022): 2085-2097. doi:10.1002/cncr.34180

Evaluación de certeza						
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia
Supervivencia Global						
847 (1 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^b	⊕⊕⊕○ Moderado

Supervivencia Libre de Progresión

847 (1 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^b	⊕⊕⊕○ Moderado
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------------------

Eventos Adversos Grado 3-4

1096 (1 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^b	⊕⊕⊕○ Moderado
-----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------------------

ECA: Estudio Controlado Aleatorizado

Explicaciones:

- a. Estudio Controlado y aleatorizado con ausencia de enmascaramiento. El análisis primario de la SLP fue realizado por comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés) para limitar el sesgo de enmascaramiento
- b. Sesgo de publicación no detectado

Pembrolizumab + axitinib comparado con sunitinib para tratamiento de pacientes >18 años con cáncer renal metastásico de célula clara con pronóstico intermedio a desfavorable sin tratamiento previo

Bibliografía: Powles, Thomas et al. "Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial." The Lancet. Oncology vol. 21,12 (2020): 1563-1573. doi:10.1016/S1470-2045(20)30436-8

Evaluación de certeza						
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia

Supervivencia Global

592 (1 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^b	⊕⊕⊕○ Moderado
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------------------

Supervivencia libre de progresión

592 (1 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^b	⊕⊕⊕○ Moderado
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------------------

Eventos Adversos grado 3-4

Evaluación de certeza						
861 (1 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^b	⊕⊕⊕○ Moderado

ECA: Estudio Controlado Aleatorizado

Explicaciones

- a. Ausencia de enmascaramiento. La SLP fue evaluada por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés) para limitar el sesgo de enmascaramiento
- b. Sesgo de publicación no detectado

Anexo 5. Estimación de costos primera línea de tratamiento

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		Total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor Prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis*	cantidad un ciclo mg											
Nivolumab inducción	40mg/4 mL solución para infusión	20108161-1	100	3mg/kg cada tres semanas (210 mg)	960	40	\$ 50.647	\$ 51.994	\$ 57.214	Circular 012 de 2021	\$ 10.635.801	\$ 10.918.825	\$ 12.014.851	\$ 48.620.803	\$ 49.914.629	\$ 54.925.032
	100mg/10mL solución para infusión	20091924-1				100										
Nivolumab mantenimiento	40mg/4 mL solución para infusión	20108161-1	100	240 mg cada 2 semanas	1440	40	\$ 50.647	\$ 51.994	\$ 57.214	Circular 012 de 2021	\$ 12.155.201	\$ 12.478.657	\$ 13.731.258	\$ 72.931.204	\$ 74.871.943	\$ 82.387.548
	100mg/10mL solución para infusión	20091924-1				100										
Ipilimumab inducción	50mg/10mL solución para infusión	20031989-1	100	1mg/kg cada tres semanas (70 mg)	400	50	\$ 274.499	\$ 274.671	\$ 274.733	Circular 012 de 2021	\$ 19.214.935	\$ 19.226.991	\$ 19.231.304	\$ 109.799.630	\$ 109.868.521	\$ 109.893.168
Pembrolizumab	100 mg solución para infusión	20085509-1	100	200 mg cada 3 semanas	800	100	\$ 108.500	\$ 108.578	\$ 120.583	Circular 012 de 2021	\$ 21.700.000	\$ 21.715.686	\$ 24.116.600	\$ 86.800.000	\$ 86.862.743	\$ 96.466.400

Axitinib	1mg- Frasco en HDPE con tapa PP por 180 tabletas recubiertas	20056375-5	100	5 mg dos veces al día	840	180	\$37.832	\$38.914	\$45.144	Circular 012 de 2021	\$ 378.320	\$ 389.143	\$ 451.440	\$ 31.778.874	\$ 32.687.977	\$ 37.920.960
	5mg- Caja por 30 tabletas recubiertas en blister Alu/Alu	20050749-7				150										
	5mg- Caja por 60 tabletas recubiertas en blister Alu/Alu	20050749-11				300										
	5mg- Frasco en HDPE con tapa PP por 60 tabletas recubiertas	20050749-27				300										
Sunitinib Malato	12,5 mg – Caja por un frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad con 28 cápsulas.	19968255-1	100	50 mg una vez al día por 4 semanas y dos semanas de descanso	2800	350	\$5.372	\$5.831	\$9.147	Circular 012 de 2021	\$ 268.576	\$ 291.572	\$ 457.360	\$ 15.040.246	\$ 16.328.012	\$ 25.612.132
	25 mg- Caja por un frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad con 28 cápsulas	19968257-1				700										

	50 mg - Caja con un frasco de PEAD con tapa de Polipropileno por 28 cápsulas.	19968258-1				1400												
--	---	------------	--	--	--	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo 6. Estimación de costos de administración de la primera línea

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Monoquimioterapia	992503	2	100	\$ 95.730.00	\$ 119.662.50	\$ 124.449.00	\$ 141.680.40	\$ 239.325.00	\$ 248.898.00	\$ 283.360.80
Poliquimioterapia	992504	2	100	\$ 159.210.00	\$ 199.012.50	\$ 206.973.00	\$ 235.630.80	\$ 398.025.00	\$ 413.946.00	\$ 471.261.60
Hormona estimulante del tiroides [TSH]	904902	2	100	\$ 23.990.00	\$ 29.987.50	\$ 31.187.00	\$ 35.505.20	\$ 59.975.00	\$ 62.374.00	\$ 71.010.40
Tiroxina libre T4	904921	2	100	\$ 15.935.00	\$ 19.918.75	\$ 20.715.50	\$ 23.583.80	\$ 39.837.50	\$ 41.431.00	\$ 47.167.60
Hemograma IV [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	902210	2	100	\$ 11.015.00	\$ 13.768.75	\$ 14.319.50	\$ 16.302.20	\$ 27.537.50	\$ 28.639.00	\$ 32.604.40
Consulta de control o seguimiento por medicina especializada	890302	2	100	\$ 12.510.00	\$ 15.637.50	\$ 16.263.00	\$ 18.514.80	\$ 31.275.00	\$ 32.526.00	\$ 37.029.60

Anexo 7. Estimación de costos en segunda línea de tratamiento por progresión después de pembrolizumab + axitinib (escenario 1)

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis*	cantidad un ciclo mg											
Sunitinib Malato	12,5 mg - Caja por un frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad con 28 cápsulas.	1996825 5-1	50	50 mg una vez al día por 4 semanas y dos semanas de descanso	2800	350	\$5.372	\$5.831	\$9.147	Circular 012 de 2021	\$268.576	\$ 291.572	\$ 457.360	\$ 7.520.123	\$8.164.006	\$ 12.806.066
	25 mg- Caja por un frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad con 28 cápsulas	1996825 7-1				700										
	50 mg - Caja con un frasco de PEAD con tapa de Polipropileno por 28 cápsulas.	1996825 8-1				1400										
Pazopanib	200 mg - caja x 30 tabletas recubiertas en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE)	2002456 2-1	50	800 mg al día	67200	6000	\$232	\$236	\$246	N/A	\$ 185.960	\$ 188.479	\$ 196.414	\$ 7.810.320	\$ 7.916.125	\$ 8.249.388

	400 mg - caja por 60 tabletas en frasco blanco de pead con tapa de PP a prueba de niños.	2002456 3-2				24000										
Nivolumab	40mg/4mL solución para infusión	2010816 1-1	100	240 mg cada 2 Semanas	1440	40	\$50.64 7	\$51.994	\$57.214	Circular 012 de 2021	\$	\$	\$	\$	\$	\$
	100mg/10mL solución para infusión	2009192 4- 1				100					12.155.20 1	12.478.65 7	13.731.25 8	72.931.2 04	74.871.9 43	82.387.5 48

Anexo 8. Estimación de costos en segunda línea de tratamiento por progresión después de nivolumab + ipilimumab (escenario 1)

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		Total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor promedio ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor promedio ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor promedio ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Sunitinib Malato	12.5 mg - Caja por un frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad con 28 cápsulas.	1996825 5-1	33.3	50 mg una vez al día por 4 semanas y dos semanas de descanso	2800	350	\$5.372	\$5.831	\$9.147	Circular 012 de 2021	\$268.576	\$291.572	\$457.360	\$5.008.402	\$5.437.228	\$8.528.840
	25 mg- Caja por un frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad con 28 cápsulas	1996825 7-1				700										
	50 mg - Caja con un frasco de PEAD con tapa de Polipropileno por 28 cápsulas.	1996825 8-1				1400										

Pazopanib	200 mg - caja x 30 tabletas recubiertas en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE)	2002456 2-1	33.3	800 mg al día	67200	6000	\$232	\$236	\$246	N/A	\$185.960	\$188.479	\$196.414	\$5.201.673	\$5.272.139	\$5.494.092
	400 mg - caja por 60 tabletas en frasco blanco de pead con tapa de PP a prueba de niños.	2002456 3-2				24000										
Axitinib	1mg- Frasco en HDPE con tapa PP por 180 tabletas recubiertas	2005637 5-5	100	5 mg dos veces al día	840	180	\$37.832	\$38.914	\$45.144	Circular 012 de 2021	\$378.320	\$389.143	\$451.440	\$10.582.365	\$10.885.096	\$12.627.680
	5mg- Caja por 30 tabletas recubiertas en blister Alu/Alu	2005074 9-7				150										
	5mg- Caja por 60 tabletas recubiertas en blister Alu/Alu	2005074 9-11				300										
	5mg- Frasco en HDPE con tapa PP por 60 tabletas recubiertas	2005074 9-27				300										
Nivolumab	40mg/4mL solución para infusión	2010816 1-1	100	240 mg cada 2 semanas	1440	40	\$50.647	\$51.994	\$57.214	Circular 012 de 2021	\$12.155.201	\$12.478.657	\$13.731.258	\$72.931.204	\$74.871.943	\$82.387.548
	100mg/10mL solución para infusión	2009192 4-1				100										

Anexo 9. Estimación de costos en segunda línea de tratamiento por progresión de la enfermedad (escenario 2)

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Cabozantinib	20 mg – caja con un frasco blanco de HDPE por 30 tabletas	20172 869-1	100	60 mg al día	5040	600	\$ 30.543	\$ 31.210	\$ 32.260	N/A	\$ 1.832.600	\$ 1.872.614	\$ 1.935.600	\$ 153.938.394	\$ 157.299.612	\$ 162.590.400
	40 mg – caja con un frasco blanco de HDPE por 30 tabletas	20172 869-2				1200										
	60 mg – caja con un frasco blanco de por 30 tabletas	20172 869-3				1800										
Nivolumab	40mg/4mL solución para infusión	20108 161-1	100	240 mg cada 2 semanas	1440	40	\$ 50.647	\$ 51.994	\$ 57.214	Circular 012 de 2021	\$ 12.155.201	\$ 12.478.657	\$ 13.731.258	\$ 72.931.204	\$ 74.871.943	\$ 82.387.548
	100mg/10 mL solución para infusión	20091 924- 1				100										

Anexo 10. Cuidados Paliativos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
			Dosis	cantidad un ciclo mg											
Acetaminofén	500 mg - Caja x 100 tabletas	100	1000 mg cada 6 horas	336000	50000	\$ 0.03	\$ 0.05	\$ 1.62	N/A	\$ 30	\$ 50	\$ 1.620	\$ 10.080	\$ 16.800	\$ 544.320
Acetaminofen / Codeína	30 mg codeína - Caja x 100 tabletas	100	60 mg cada 4 horas	30240	3000	\$ 4.54	\$ 6.21	\$ 22.13	N/A	\$ 272	\$ 373	\$ 1.328	\$ 137.290	\$ 187.790	\$ 669.211
Morfina	10 mg- caja por 10 ampollas	100	9 mg cada 4 horas	4536	10	\$ 183.44	\$ 186.23	\$ 497.50	N/A	\$ 1.651	\$ 1.676	\$ 4.478	\$ 832.087	\$ 844.739	\$ 2.256.660
Bisacodilo	5 mg - Caja x 100 tabletas con recubrimiento enterico en blister pvc transparente e incoloro / aluminio	100	10 mg una vez al día	840	500	\$ 4.89	\$ 6.24	\$ 43.00	N/A	\$ 49	\$ 62	\$ 430	\$ 4.104	\$ 5.242	\$ 36.120
Loperamida	2 mg- Caja x 6 tabletas en blister PVC blanco Aluminio por 6 tabletas blister	100	8 mg una vez al día	672	12	\$ 15.84	\$ 16.99	\$ 178.28	N/A	\$ 127	\$ 136	\$ 1.426	\$ 10.644	\$ 11.415	\$ 119.802
Ondansetrón	8 mg- Caja por 10 tabletas en blister de pvc/pe/pvdc aluminio	100	11 mg una vez al día	924	80	\$ 34.38	\$ 60.07	\$ 953.25	N/A	\$ 378	\$ 661	\$ 10.486	\$ 31.763	\$ 55.509	\$ 880.803

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Consulta ambulatoria de medicina especializada	I39133	2	100	\$ 6.215	\$ 7.769	\$ 8.080	\$ 9.198	\$ 15.538	\$ 16.160	\$ 18.396
Consulta de control o de seguimiento por Psicología	890308	2	100	\$ 5.515	\$ 6.894	\$ 7.170	\$ 812	\$ 13.788	\$ 14.340	\$ 1.624
Total								\$1.055.293	\$1.151.996	\$4.526.936

Anexo 11. Estimación de costos eventos adversos

Neumonitis

Medicamento	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Metilprednisolona	500 mg - Caja por 100 frascos ampolla por 15 mL	19974 253-3	100	2 mg/k g por día (70mg)	420	500	\$ 11	\$ 25	\$ 158	N/A	\$ 759	\$ 1.749	\$ 11.028	\$ 4.553	\$ 10.496	\$ 66.167
	500 mg - Caja por 10 viales de vidrio tipo I incoloro, con tapón gris de bromobutilo y agrafe de aluminio con flip off	19990 590-16														
Prednisolona	5 mg - caja por 300 tabletas en blister PVC transparente/aluminio	20011 084-5	100	40 mg por día	280	1500	\$ 3	\$ 12	\$ 35	N/A	\$ 139	\$ 472	\$ 1.401	\$ 974	\$ 3.304	\$ 9.806
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160/800 mg - caja x 100 tabletas en blister pvc transparente incoloro/aluminio x10 tabletas cada blister	51063-3	100	80/400 mg por día	480	16000/80000	\$ 0	\$ 1	\$ 22	N/A	\$ 40	\$ 76	\$ 1.762	\$ 240	\$ 457	\$ 10.572
	80/400 mg - caja x 10 tabletas en blister de PVC/aluminio x 10 tabletas	20046 655-1				800/4000										

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Interconsulta por medicina especializada	890402	3	100	\$ 16.700	\$ 20.875	\$ 21.710	\$ 24.716	\$ 62.625	\$ 65.130	\$ 74.148
Tomografía computarizada Tórax	M21206	2	100	\$ 69.650	\$ 87.063	\$ 90.545	\$ 103.082	\$ 174.125	\$ 181.090	\$ 206.164
Broncoscopia con lavado bronquial	332301	1	100	\$ 179.795	\$ 224.744	\$ 233.734	\$ 266.097	\$ 224.744	\$ 233.734	\$ 266.097
Hospitalización	S11302	11	100	\$ 87.760	\$ 109.700	\$ 114.088	\$ 129.885	\$ 1.206.700	\$ 1.254.968	\$ 1.428.733

Total	\$ 1.673.961	\$ 1.749.178	\$ 2.061.686
-------	--------------	--------------	--------------

Colitis

Medicamento	Concentración y forma farmacéutica	CUM	%uso	Posología		total mg presentación	Valor min ponderado mg	Valor promedio mg	Valor máximo ponderado mg	Circular	Valor mínimo ponderado dosis	Valor promedio ponderado dosis	Valor máximo ponderado dosis	Valor mínimo ciclo	Valor promedio ciclo	Valor máximo ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Metilprednisona	500 mg - Caja por 100 frascos ampolla por 15 mL	1997425 3-3	100	2 mg/kg por día (70mg)	420	500	\$ 10.84	\$ 24.99	\$ 157.54	N/A	\$ 758.80	\$ 1.749.31	\$ 11.027.76	\$ 4.552.80	\$ 10.495.84	\$ 66.166.54
	500 mg - Caja por 10 viales de vidrio tipo I incoloro, con tapón	1999059 0-16														

	gris de bromobutilo y agrafe de aluminio con flip off															
Prednisolona	5 mg - caja por 300 tabletas en blister PVC transparente/ aluminio	20011084-5	100	40 mg por día	280	1500	\$ 3.48	\$ 11.80	\$ 35.02	N/A	\$ 139.20	\$ 471.95	\$ 1.400.80	\$ 974.40	\$ 3.303.67	\$ 9.805.60

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Interconsulta por medicina especializada	890402	3	100	\$ 16.700	\$ 20.875	\$ 21.710	\$ 24.716	\$ 62.625	\$ 65.130	\$ 74.148
Colonoscopia total	452301	1	100	\$ 77.095	\$ 96.369	\$ 100.224	\$ 114.101	\$ 96.369	\$ 100.224	\$ 114.101
Hospitalización	S11302	11	100	\$ 87.760	\$ 109.700	\$ 114.088	\$ 129.885	\$ 1.206.700	\$ 1.254.968	\$ 1.428.733

Total	\$ 1.371.221	\$ 1.434.121	\$ 1.692.954
-------	--------------	--------------	--------------

Hepatitis

Medicamento	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Metilprednisolona	500 mg - Caja por 100 frascos ampolla por 15 mL	1997425 3-3	100	2 mg/kg por día (70mg)	420	500	\$11	\$25	\$158	N/A	\$759	\$1.749	\$11.028	\$4.553	\$10.496	\$66.167
	500 mg - Caja por 10 viales de vidrio tipo I incoloro	1999059 0-16														
Prednisolona	5 mg - caja por 300 tabletas en blister PVC transparente/aluminio	2001108 4-5	100	40 mg por día	280	1500	\$3	\$12	\$35	N/A	\$139	\$472	\$1.401	\$974	\$3.304	\$9.806

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Interconsulta por medicina especializada	890402	3	100	\$ 16.700	\$ 20.875	\$ 21.710	\$ 24.716	\$ 62.625	\$ 65.130	\$ 74.148
Transaminasa glutamicopiruvica o alanino amino transferasa [TGP-ALT]	903866	3	100	\$ 4.530	\$ 5.663	\$ 5.889	\$ 6.704	\$ 16.988	\$ 17.667	\$ 20.113
Transaminasa glutamico oxalacetica o aspartato amino transferasa [TGO-AST]	903866	3	100	\$ 4.530	\$ 5.663	\$ 5.889	\$ 6.704	\$ 16.988	\$ 17.667	\$ 20.113
Hospitalización	S11302	11	100	\$ 87.760	\$ 109.700	\$ 114.088	\$ 129.885	\$ 1.206.700	\$ 1.254.968	\$ 1.428.733

Total	\$ 1.308.827	\$ 1.369.232
-------	--------------	--------------

Insuficiencia adrenal / hipofisitis

Medicamento	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor promedio ponderado mg	Valor máximo ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor promedio ponderado dosis	Valor máximo ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor promedio ciclo	Valor máximo ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Metilprednisolona	500 mg - Caja por 100 frascos ampolla por 15 mL	19974253-3	100	2 mg/kg por día (70mg)	420	500	\$11	\$25	\$158	N/A	\$759	\$1.749	\$11.028	\$4.553	\$10.496	\$66.167
	500 mg - Caja por 10 viales de vidrio tipo I incoloro	19990590-16														
Prednisolona	5 mg - caja por 300 tabletas en blister PVC transparente/aluminio	20011084-5	100	40 mg por día	280	1500	\$3	\$12	\$35	N/A	\$139	\$472	\$1.401	\$974	\$3.304	\$9.806

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Interconsulta por medicina especializada	890402	3	100	\$ 16.700	\$ 20.875	\$ 21.710	\$ 24.716	\$ 62.625	\$ 65.130	\$ 74.148
Hormona Adrenocorticotrópica [ACTH]	904103	3	100	\$ 20.450	\$ 25.563	\$ 26.585	\$ 30.266	\$ 76.688	\$ 79.755	\$ 90.798

Cortisol	904805	3	100	\$ 21.300	\$ 26.625	\$ 27.690	\$ 31.524	\$ 79.875	\$ 83.070	\$ 94.572
Hormona estimulante del tiroides [TSH]	904902	3	100	\$ 23.990	\$ 29.988	\$ 31.187	\$ 35.505	\$ 89.963	\$ 93.561	\$ 106.516
Tiroxina libre T4	904921	3	100	\$ 15.935	\$ 19.919	\$ 20.716	\$ 23.584	\$ 59.756	\$ 62.147	\$ 70.751
Hospitalización	S11302	2	100	\$ 87.760	\$ 109.700	\$ 114.088	\$ 129.885	\$ 219.400	\$ 228.176	\$ 259.770

Total	\$ 593.833	\$ 625.638	\$ 772.527
-------	------------	------------	------------

Hipertensión arterial

Medicamento	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% uso	Posología		total mg presentación	Valor mín ponderado mg	Valor prom ponderado mg	Valor máx ponderado mg	Circular	Valor mín ponderado dosis	Valor prom ponderado dosis	Valor máx ponderado dosis	Valor mín ciclo	Valor prom ciclo	Valor máx ciclo
				Dosis	cantidad un ciclo mg											
Amlodipino	5mg- caja x 300 tabletas en blister PVC/PVDC transparente aluminio	55895-6	100	5 mg por día	420	1500	\$ 2,70	\$ 9,11	\$ 131,80	N/A	\$ 13,50	\$ 45,57	\$ 659	\$ 1.134	\$ 3.828	\$ 55.356
	5mg - caja por 300 tabletas en blister de aluminio / pvc transparente por 10 tabletas.	55894-6														
Losartán	50 mg - Caja por 900 tabletas recubiertas en treinta blister PVC transparente /Aluminio por 30 tabletas recubiertas cada uno	1996549 9-11	100	50 mg por día	4200	45000	\$ 0,63	\$ 1,93	\$ 13,90	N/A	\$ 31,52	\$ 96,39	\$ 694,98	\$ 2.648	\$ 8.097	\$ 58.378

Enalapril	20 mg- caja por 250 tabletas en blister aluminio/PCV color ambar	1995542-9-5	100	20 mg por día	1680	5000	\$ 1,18	\$ 3,37	\$ 27,33	N/A	\$ 23,67	\$ 67,34	\$ 546,67	\$ 1.988	\$ 5.656	\$ 45.920
	20mg-caja plegadiza con 6 blister de alu/alu formapack foil aluminio por 10 tab C/U.	44569-25				120										
Hidroclorotiazida	25mg-caja x 300 tabletas en blister PVC/aluminio por 30 tabletas cada uno presentacion comercial	34162-7	100	25 mg por día	2100	7500	\$ 0,50	\$ 0,95	\$ 22,03	N/A	\$ 12,49	\$ 23,78	\$ 550,63	\$ 1.049	\$ 1.998	\$ 46.253
	25mg-caja por 300 tabletas en blister de PVC transparente/aluminio por 30 tabletas cada uno	212764-10														

Nombre Procedimiento	Código CUPS	Cantidad	% Uso	Valor unitario				Valor Total		
				Tarifa ISS 2001	Tarifa ISS 2001+25 %	Tarifa ISS 2001+30 %	Tarifa ISS 2001+48 %	Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Interconsulta por medicina especializada	890402	3	100	\$ 16.700	\$ 20.875	\$ 21.710	\$ 24.716	\$ 62.625	\$ 65.130	\$ 74.148
Hospitalización	S11302	2	100	\$ 87.760	\$ 109.700	\$ 114.088	\$ 129.885	\$ 219.400	\$ 228.176	\$ 259.770

Total	\$ 288.844	\$ 312.885	\$ 539.824
-------	------------	------------	------------

Anexo 12. Modelo Farmacoeconómico

0 Probabilístico?

Parametros pembrolizumab+axitinib

Análisis de sensibilidad probabilístico

'live' value	probabilístico	determinístico	Error estandar	Distribución	Parámetros	Descripción	
Probabilidades de transición (Modelo supervivencia particionado)							
Parametros (Pembro+Axi)							
					μ σ	IC (95%) LI IC (95%) LS	
λ (SG)	0.0171	0.0174	0.0171	0.139	Normal	-4.0716 0.1390 0.0108 0.0186	
μ (SLP)	2.5400	2.5537	2.54	0.043	Normal	0.93 0.04 2.3250 2.7550	
σ (SLP)	1.2710	1.3199	1.27	0.076	Normal	0.24 0.08 1.0950 1.4760	
Parametros (Sunitinib)							
					μ σ	IC (95%) LI IC (95%) LS	
μ (SG)	3.3575	3.2018	3.3575	0.060	Normal	1.2112 0.0599 3.1718 4.0107	
σ (SG)	1.3561	1.5184	1.3561	0.093	Normal	0.3046 0.0933 1.2051 1.7375	
μ (SLP)	2.2116	2.2345	2.2116	0.040	Normal	0.7937 0.0404 2.0367 2.3866	
σ (SLP)	1.2000	1.1606	1.2000	0.062	Normal	0.1823 0.0616 1.0634 1.3541	
Costos							
Primera línea							
					μ σ	Límite inferior Límite superior	
cPA	\$ 120,097,110	122044259	\$ 120,097,110	4058906	Lognormal	18.60 0.03 \$ 119,135,524 \$ 135,046,434	
cA	\$ 33,101,845	31552765	\$ 33,101,845	1585538	Lognormal	17.32 0.04 \$ 32,176,824 \$ 38,392,133	
cSun	\$ 16,741,880	17472809	\$ 16,741,880	2715589	Lognormal	16.63 0.13 \$ 15,438,196 \$ 26,083,305	
Segunda línea							
cSun_2L	\$ 8,577,874	7720655	\$ 8,577,874	1367134	Lognormal	15.96 0.13 \$ 7,918,073 \$ 13,277,239	
cPazo_2L	\$ 8,329,993	8323946	\$ 8,329,993	130686	Lognormal	15.94 0.02 \$ 8,208,270 \$ 8,720,561	
cCabo_2L	\$ 169,285,594	161665075	\$ 169,285,594	9836179	Lognormal	18.95 0.06 \$ 154,336,266 \$ 192,894,089	
cN_2L	\$ 75,285,811	78237483	\$ 75,285,811	2431012	Lognormal	18.14 0.03 \$ 73,329,154 \$ 82,858,721	
cBSC	\$ 1,151,996	1440204	\$ 1,151,996	885623	Lognormal	13.96 0.36 \$ 1,055,293 \$ 4,526,938	
Eventos adversos							
Costos							
chep	\$ 1,369,232	1329330	\$ 1,369,232	79146	Lognormal	14.13 0.05 \$ 1,308,827 \$ 1,619,079	
chiper	\$ 312,885	310394	\$ 312,885	64026	Lognormal	12.65 0.16 \$ 288,844 \$ 539,824	
Probabilidades							
pHiperS	0.184	Hipertensión arterial sunitinib					
pHiper	0.212	Hipertension arterial pembrolizumab+axitinib					
pHep	0.023	Hepatitis Pembrolizumab+axitinib					
Utilidades							
					a b		
uSLP_PA	0.73	0.83	0.73	0.08	Beta	24.57 9.09 0.58 0.88	Utilidad Supervivencia libre de progresión sunitinib
uSP_PA	0.66	0.63	0.66	0.07	Beta	33.67 17.34 0.53 0.79	
uSLP_S	0.72	0.66	0.72	0.07	Beta	28.45 11.06 0.58 0.86	Utilidad Supervivencia libre de progresión nivo+ipi
uSP_S	0.66	0.62	0.66	0.07	Beta	29.03 14.95 0.58 0.86	Utilidad en progresión

Matriz del Modelo para pembrolizumab+axitinib (escenario 1)

$$\begin{aligned}
 SLP_t &= SLP_t & SG_t &= SLP_t + SP_t & M &= 1 - SG \\
 SP_t &= SG_t - SLP_t
 \end{aligned}$$

Ciclo	Año	Mes	SG	SLP	SP	M	Check	Costos SLP	Costos SP	Costos EAs	Costos Total	Costos Total-Dto	Años de vida	AVACs
0	0.00	0.00		1	1			120,097,110	-	97,824	120,194,933	120,194,933		
1	0.25	3.00	0.95	0.87	0.08	0.05	1.00	104,678,429	758,528	85,265	105,522,222	104,242,928	0.94	0.62
2	0.50	6.00	0.90	0.72	0.18	0.10	1.00	86,706,447	1,746,454	70,626	88,523,527	86,390,117	0.88	0.59
3	0.75	9.00	0.86	0.61	0.25	0.14	1.00	72,814,932	2,428,983	59,311	75,303,225	72,597,490	0.83	0.56
4	1.00	12.00	0.81	0.52	0.30	0.19	1.00	62,124,712	2,875,695	50,603	65,051,011	61,953,343	0.78	0.53
5	1.25	15.00	0.77	0.45	0.33	0.23	1.00	53,732,117	3,158,198	43,767	56,934,082	53,565,566	0.73	0.50
6	1.50	18.00	0.74	0.39	0.34	0.26	1.00	47,006,276	3,326,207	38,288	50,370,771	46,816,038	0.68	0.47
7	1.75	21.00	0.70	0.35	0.35	0.30	1.00	41,517,866	3,413,281	33,818	44,964,965	41,285,067	0.64	0.45
8	2.00	24.00	0.66	0.31	0.36	0.34	1.00	36,969,552	3,442,409	30,113	40,442,074	36,682,153	0.60	0.42
9	2.25	27.00	0.63	0.28	0.36	0.37	1.00	9,137,071	3,429,684	27,002	12,593,758	11,284,424	0.57	0.40
10	2.50	30.00	0.60	0.25	0.35	0.40	1.00	8,243,045	3,386,611	24,360	11,654,016	10,315,787	0.53	0.37
11	2.75	33.00	0.57	0.23	0.34	0.43	1.00	7,476,260	3,321,562	22,094	10,819,916	9,461,354	0.50	0.35
12	3.00	36.00	0.54	0.21	0.34	0.46	1.00	6,812,918	3,240,727	20,134	10,073,779	8,702,109	0.47	0.33
13	3.25	39.00	0.51	0.19	0.33	0.49	1.00	6,234,686	3,148,737	18,425	9,401,849	8,023,208	0.44	0.31
14	3.50	42.00	0.49	0.17	0.32	0.51	1.00	5,727,224	3,049,097	16,925	8,793,245	7,412,875	0.41	0.29
15	3.75	45.00	0.46	0.16	0.30	0.54	1.00	5,279,163	2,944,473	15,601	8,239,237	6,861,628	0.39	0.27
16	4.00	48.00	0.44	0.15	0.29	0.56	1.00	4,881,384	2,836,913	14,426	7,732,723	6,361,730	0.36	0.26
17	4.25	51.00	0.42	0.14	0.28	0.58	1.00	4,526,493	2,727,989	13,377	7,267,859	5,906,796	0.34	0.24
18	4.50	54.00	0.40	0.13	0.27	0.60	1.00	4,208,434	2,618,912	12,437	6,839,783	5,491,493	0.32	0.23
19	4.75	57.00	0.38	0.12	0.26	0.62	1.00	3,922,206	2,510,613	11,591	6,444,410	5,111,331	0.30	0.21
20	5.00	60.00	0.36	0.11	0.25	0.64	1.00	3,663,646	2,403,805	10,827	6,078,277	4,762,489	0.28	0.20
Suma								695,759,969	56,768,878	716,814	753,245,662	713,422,858	2.75	1.90

Matriz del Modelo para pembrolizumab+axitinib (escenario 2)

$$\begin{aligned}
 SLP_t &= SLP_t & SG_t &= SLP_t + SP_t & M &= 1 - SG \\
 SP_t & & & & & SP_t = SG_t - SLP_t
 \end{aligned}$$

Ciclo	Año	Mes	SG	SLP	SP	M	Check	Costos SLP	Costos SP	Costos EAs	Costos Total	Costos Total-Dto	Años de vida	AVACs
0	0.00	0.00	1	1				\$ 120,097,110	\$ -	\$ 97,824	\$ 120,194,933	\$ 120,194,933		
1	0.25	3.00	0.95	0.87	0.08	0.05	1.00	\$ 104,678,429	\$ 7,219,569	\$ 85,265	\$ 111,983,262	\$ 110,625,639	0.94	0.62
2	0.50	6.00	0.90	0.72	0.18	0.10	1.00	\$ 86,706,447	\$ 16,622,508	\$ 70,626	\$ 103,399,581	\$ 100,907,659	0.88	0.59
3	0.75	9.00	0.86	0.61	0.25	0.14	1.00	\$ 72,814,932	\$ 23,118,728	\$ 59,311	\$ 95,992,971	\$ 92,543,828	0.83	0.56
4	1.00	12.00	0.81	0.52	0.30	0.19	1.00	\$ 62,124,712	\$ 27,370,475	\$ 50,603	\$ 89,545,791	\$ 85,281,705	0.78	0.53
5	1.25	15.00	0.77	0.45	0.33	0.23	1.00	\$ 53,732,117	\$ 30,059,292	\$ 43,767	\$ 83,835,177	\$ 78,875,052	0.73	0.50
6	1.50	18.00	0.74	0.39	0.34	0.26	1.00	\$ 47,006,276	\$ 31,658,385	\$ 38,288	\$ 78,702,949	\$ 73,148,775	0.68	0.47
7	1.75	21.00	0.70	0.35	0.35	0.30	1.00	\$ 41,517,866	\$ 32,487,143	\$ 33,818	\$ 74,038,827	\$ 67,979,546	0.64	0.45
8	2.00	24.00	0.66	0.31	0.36	0.34	1.00	\$ 36,969,552	\$ 32,764,376	\$ 30,113	\$ 69,764,041	\$ 63,278,042	0.60	0.42
9	2.25	27.00	0.63	0.28	0.36	0.37	1.00	\$ 9,137,071	\$ 32,643,265	\$ 27,002	\$ 41,807,338	\$ 37,460,761	0.57	0.40
10	2.50	30.00	0.60	0.25	0.35	0.40	1.00	\$ 8,243,045	\$ 32,233,298	\$ 24,360	\$ 40,500,703	\$ 35,850,013	0.53	0.37
11	2.75	33.00	0.57	0.23	0.34	0.43	1.00	\$ 7,476,260	\$ 31,614,172	\$ 22,094	\$ 39,112,526	\$ 34,201,511	0.50	0.35
12	3.00	36.00	0.54	0.21	0.34	0.46	1.00	\$ 6,812,918	\$ 30,844,793	\$ 20,134	\$ 37,677,845	\$ 32,547,539	0.47	0.33
13	3.25	39.00	0.51	0.19	0.33	0.49	1.00	\$ 6,234,686	\$ 29,969,251	\$ 18,425	\$ 36,222,362	\$ 30,910,892	0.44	0.31
14	3.50	42.00	0.49	0.17	0.32	0.51	1.00	\$ 5,727,224	\$ 29,020,883	\$ 16,925	\$ 34,765,032	\$ 29,307,589	0.41	0.29
15	3.75	45.00	0.46	0.16	0.30	0.54	1.00	\$ 5,279,163	\$ 28,025,095	\$ 15,601	\$ 33,319,859	\$ 27,748,741	0.39	0.27
16	4.00	48.00	0.44	0.15	0.29	0.56	1.00	\$ 4,881,384	\$ 27,001,354	\$ 14,426	\$ 31,897,164	\$ 26,241,876	0.36	0.26
17	4.25	51.00	0.42	0.14	0.28	0.58	1.00	\$ 4,526,493	\$ 25,964,629	\$ 13,377	\$ 30,504,499	\$ 24,791,875	0.34	0.24
18	4.50	54.00	0.40	0.13	0.27	0.60	1.00	\$ 4,208,434	\$ 24,926,446	\$ 12,437	\$ 29,147,317	\$ 23,401,664	0.32	0.23
19	4.75	57.00	0.38	0.12	0.26	0.62	1.00	\$ 3,922,206	\$ 23,895,668	\$ 11,591	\$ 27,829,466	\$ 22,072,712	0.30	0.21
20	5.00	60.00	0.36	0.11	0.25	0.64	1.00	\$ 3,663,646	\$ 22,879,084	\$ 10,827	\$ 26,553,557	\$ 20,805,406	0.28	0.20
Suma								\$ 695,759,969	\$ 540,318,416	\$ 716,814	\$ 1,236,795,200	\$ 1,138,175,758	2.75	1.90

Parametros del modelo Nivolumab + Ipilimumab

0 Probabilístico?

Análisis de sensibilidad probabilístico

'live' value probabilístico determinístico Error estandar Distribución Parámetros Descripción

Probabilidades de transición (Modelo supervivencia particionado)

Parametros (nivo + ipi)

	μ	σ	IC (95%) LI	IC (95%) LS						
μ (SG)	3.7858	3.7312	3.7858	0.030	Normal	1.3313	0.0303	3.5609	4.0107	Supervivencia global (nivolumab + ipilimumab)
σ (SG)	1.5333	1.4983	1.5333	0.064	Normal	0.4274	0.0638	1.3531	1.7375	Supervivencia global (nivolumab + ipilimumab)
μ (SLP)	2.7293	2.4596	2.7293	0.034	Normal	1.0040	0.0338	2.5490	2.9096	Supervivencia libre de progresión (nivo + ipilimumab)
σ (SLP)	1.2749	1.2656	1.2749	0.059	Normal	0.2429	0.0588	1.1362	1.4305	Supervivencia libre de progresión (nivo + ipilimumab)

Parametros (Sunitinib)

	μ	σ	IC (95%) LI	IC (95%) LS						
μ (SG)	3.3575	3.3342	3.3575	0.028	Normal	1.2112	0.0282	3.1718	3.5431	Supervivencia global (sunitinib)
σ (SG)	1.3561	1.4421	1.3561	0.060	Normal	0.3046	0.0602	1.2051	1.5259	Supervivencia global (sunitinib)
μ (SLP)	2.2116	2.1503	2.2116	0.040	Normal	0.7937	0.0404	2.0367	2.3866	Supervivencia libre de progresión (sunitinib)
σ (SLP)	1.2000	1.1467	1.2000	0.062	Normal	0.1823	0.0616	1.0634	1.3541	Supervivencia libre de progresión (sunitinib)

Costos

Primera línea

	μ	σ	Límite inferior	Límite superior						
cNI	\$ 160,362,066	148985238	\$ 160,362,066	11063422	Lognormal	18.89	0.08	\$ 122,108,657	\$ 165,477,274	Costos SLP induccion nivolumab+ipilimumab
cN	\$ 75,285,811	75010113	\$ 75,285,811	2431012	Lognormal	18.14	0.03	\$ 73,329,154	\$ 82,858,721	costos SLP mantenimiento nivolumab+ipilimumab
cSun	\$ 16,741,880	16787567	\$ 16,741,880	2715589	Lognormal	16.63	0.13	\$ 15,438,196	\$ 26,083,305	costos SP segunda línea escenario 1

Segunda línea

	μ	σ	Límite inferior	Límite superior						
cSun_2L	\$ 5,851,096	6322869	\$ 5,851,096	916750	Lognormal	15.58	0.13	\$ 5,406,352	\$ 9,000,013	costos SP segunda línea escenario 1 N+I
cAxi_2L	\$ 11,298,964	11594220	\$ 11,298,964	540443	Lognormal	16.24	0.04	\$ 10,980,315	\$ 13,098,852	costos SP segunda línea escenario 1 N+I
cPazo_2L	\$ 5,686,007	5789443	\$ 5,686,007	93276	Lognormal	15.55	0.02	\$ 5,599,623	\$ 5,965,265	costos SP segunda línea escenario 1 N+I
cCabo_2L	\$ 169,285,594	168630669	\$ 169,285,594	9836179	Lognormal	18.95	0.06	\$ 154,336,266	\$ 192,894,089	costos SP segunda línea escenario 2 N+I
cN_2L	\$ 75,285,811	78243108	\$ 75,285,811	2431012	Lognormal	18.14	0.03	\$ 73,329,154	\$ 82,858,721	costos SP segunda línea escenario 1 y 2 Sunitinib
cBSC	\$ 1,151,996	878365	\$ 1,151,996	885623	Lognormal	13.96	0.36	\$ 1,055,293	\$ 4,526,936	Costos SP cuidados paliativos

Eventos adversos

Costos

	μ	σ	Límite inferior	Límite superior						
cNeu	\$ 1,749,178	558544	\$ 1,749,178	98909	Lognormal	14.37	1.33	\$ 1,673,961	\$ 2,061,686	costos por Eventos Adversos Neumonitis
cCol	\$ 1,434,121	1419951	\$ 1,434,121	82075	Lognormal	14.18	0.05	\$ 1,371,221	\$ 1,692,954	costos por Eventos Adversos colitis
cHip	\$ 625,638	624739	\$ 625,638	45585	Lognormal	13.35	0.07	\$ 593,833	\$ 772,527	costos por Eventos Adversos hipofisitis
cAdre	\$ 625,638	633773	\$ 625,638	45585	Lognormal	13.35	0.07	\$ 593,833	\$ 772,527	costos por Eventos Adversos insuficiencia adrenal
cHiper	\$ 312,885	328519	\$ 312,885	64026	Lognormal	12.65	0.16	\$ 288,844	\$ 539,824	costos por Eventos Adversos Hipertension arterial

Probabilidades

pNeu	0.0274	Neumonitis N+I
pCol	0.02	colitis N+I
pHip	0.0274	hipofisitis N+I
pAdre	0.0201	insuficiencia adrenal N+I
pHiperS	0.184	Hipertensión arterial sunitinib

Utilidades

	a	b								
uSLP_N	0.78	0.75	0.78	0.04	Beta	104.94	29.60	0.71	0.85	Utilidad Supervivencia libre de progresión nivo+ipi
uSLP_S	0.72	0.76	0.72	0.07	Beta	28.45	11.06	0.58	0.86	Utilidad Supervivencia libre de progresión sunitinib
uSP_N	0.66	0.76	0.66	0.09	Beta	16.62	8.56	0.45	0.82	Utilidad progresión nivo+ipi
uSP_S	0.66	0.77	0.66	0.07	Beta	29.03	14.95	0.58	0.86	Utilidad progresión sunitinib

Matriz del Modelo para nivolumab+ipilimumab (escenario 1)

$$\begin{aligned}
 SLP_t &= SLP_t \quad SG_t = SLP_t + SP_t \quad M = 1 - S \\
 SP_t &= SG_t - SLP_t
 \end{aligned}$$

Ciclo	Año	Mes	SG	SLP	SP	M	Check	Costos SLP	Costos SP	Costos EAs	Costos Total	Costos Total-Dto	Años de vida	AVACs
0	0.00	0.00		1	1			\$ 160,362,066	\$ -	\$ 106,328	\$ 160,468,394	\$ 160,468,394		
1	0.25	3.00	0.96	0.90	0.06	0.04	1.00	\$ 67,724,404.6	\$ 792,496	\$ 95,649	\$ 68,612,549	\$ 67,780,728	0.95	0.63
2	0.50	6.00	0.90	0.77	0.13	0.10	1.00	\$ 57,890,802.0	\$ 1,756,882	\$ 81,760	\$ 59,729,445	\$ 58,289,969	0.88	0.60
3	0.75	9.00	0.85	0.66	0.19	0.15	1.00	\$ 49,823,217.7	\$ 2,460,316	\$ 70,366	\$ 52,353,900	\$ 50,472,762	0.82	0.56
4	1.00	12.00	0.80	0.58	0.23	0.20	1.00	\$ 43,365,370.3	\$ 2,954,243	\$ 61,246	\$ 46,380,860	\$ 44,172,247	0.76	0.53
5	1.25	15.00	0.76	0.51	0.25	0.24	1.00	\$ 38,143,495.3	\$ 3,299,513	\$ 53,871	\$ 41,496,879	\$ 39,041,708	0.71	0.50
6	1.50	18.00	0.72	0.45	0.27	0.28	1.00	\$ 33,858,372.4	\$ 3,539,684	\$ 47,819	\$ 37,445,875	\$ 34,803,269	0.67	0.47
7	1.75	21.00	0.69	0.40	0.28	0.31	1.00	\$ 30,291,723.6	\$ 3,704,494	\$ 42,782	\$ 34,038,999	\$ 31,253,273	0.63	0.45
8	2.00	24.00	0.65	0.36	0.29	0.35	1.00	\$ 27,285,261.3	\$ 3,814,394	\$ 38,536	\$ 31,138,191	\$ 28,243,257	0.59	0.42
9	2.25	27.00	0.63	0.33	0.30	0.37	1.00	\$ 24,722,719.3	\$ 3,883,709	\$ 34,916	\$ 28,641,345	\$ 25,663,594	0.56	0.40
10	2.50	30.00	0.60	0.30	0.30	0.40	1.00	\$ 22,517,230.6	\$ 3,922,666	\$ 31,802	\$ 26,471,699	\$ 23,431,957	0.53	0.38
11	2.75	33.00	0.57	0.27	0.30	0.43	1.00	\$ 20,602,772.0	\$ 3,938,703	\$ 29,098	\$ 24,570,573	\$ 21,485,463	0.50	0.36
12	3.00	36.00	0.55	0.25	0.30	0.45	1.00	\$ 18,928,352.0	\$ 3,937,313	\$ 26,733	\$ 22,892,397	\$ 19,775,314	0.48	0.35
13	3.25	39.00	0.53	0.23	0.30	0.47	1.00	\$ 17,454,009.6	\$ 3,922,612	\$ 24,651	\$ 21,401,272	\$ 18,263,094	0.45	0.33
14	3.50	42.00	0.51	0.21	0.30	0.49	1.00	\$ 16,148,012.6	\$ 3,897,724	\$ 22,806	\$ 20,068,542	\$ 16,918,166	0.43	0.32
15	3.75	45.00	0.49	0.20	0.30	0.51	1.00	\$ 14,984,862.0	\$ 3,865,042	\$ 21,163	\$ 18,871,068	\$ 15,715,804	0.41	0.30
16	4.00	48.00	0.48	0.19	0.29	0.52	1.00	\$ 13,943,846.7	\$ 3,826,420	\$ 19,693	\$ 17,789,960	\$ 14,635,844	0.39	0.29
17	4.25	51.00	0.46	0.17	0.29	0.54	1.00	\$ 13,007,979.9	\$ 3,783,302	\$ 18,371	\$ 16,809,654	\$ 13,661,684	0.38	0.28
18	4.50	54.00	0.45	0.16	0.29	0.55	1.00	\$ 12,163,206.7	\$ 3,736,823	\$ 17,178	\$ 15,917,208	\$ 12,779,535	0.36	0.26
19	4.75	57.00	0.43	0.15	0.28	0.57	1.00	\$ 11,397,803.7	\$ 3,687,878	\$ 16,097	\$ 15,101,779	\$ 11,977,852	0.34	0.25
20	5.00	60.00	0.42	0.14	0.28	0.58	1.00	\$ 10,701,920.3	\$ 3,637,177	\$ 15,115	\$ 14,354,212	\$ 11,246,901	0.33	0.24
							Suma	705,317,428	68,361,391	875,979	774,554,799	720,080,814	2.80	1.98

Matriz del Modelo para nivolumab+ipilimumab (escenario 2)

$$\begin{aligned}
 SLP_t &= SLP_t & SG_t &= SLP_t + SP_t & M &= 1 - SG \\
 SP_t & & & & &
 \end{aligned}$$

Ciclo	Año	Mes	SG	SLP	SP	M	Check	Costos SLP	Costos SP	Costos EAs	Costos Total	Costos Total-Dto	Años de vida	AVACs
0	0.00	0.00		1	1			\$ 160,362,066	\$ -	\$ 106,328	\$ 160,468,394	\$ 160,468,394		
1	0.25	3.00	0.96	0.90	0.06	0.04	1.00	\$ 67,724,405	\$ 5,673,379	\$ 95,649	\$ 73,493,432	\$ 72,602,438	0.95	0.63
2	0.50	6.00	0.90	0.77	0.13	0.10	1.00	\$ 57,890,802	\$ 12,577,303	\$ 81,760	\$ 70,549,865	\$ 68,849,618	0.88	0.60
3	0.75	9.00	0.85	0.66	0.19	0.15	1.00	\$ 49,823,218	\$ 17,613,102	\$ 70,366	\$ 67,506,686	\$ 65,081,090	0.82	0.56
4	1.00	12.00	0.80	0.58	0.23	0.20	1.00	\$ 43,365,370	\$ 21,149,065	\$ 61,246	\$ 64,575,681	\$ 61,500,649	0.76	0.53
5	1.25	15.00	0.76	0.51	0.25	0.24	1.00	\$ 38,143,495	\$ 23,620,808	\$ 53,871	\$ 61,818,175	\$ 58,160,690	0.71	0.50
6	1.50	18.00	0.72	0.45	0.27	0.28	1.00	\$ 33,858,372	\$ 25,340,162	\$ 47,819	\$ 59,246,353	\$ 55,065,258	0.67	0.47
7	1.75	21.00	0.69	0.40	0.28	0.31	1.00	\$ 30,291,724	\$ 26,520,014	\$ 42,782	\$ 56,854,519	\$ 52,201,588	0.63	0.45
8	2.00	24.00	0.65	0.36	0.29	0.35	1.00	\$ 27,285,261	\$ 27,306,776	\$ 38,536	\$ 54,630,573	\$ 49,551,540	0.59	0.42
9	2.25	27.00	0.63	0.33	0.30	0.37	1.00	\$ 24,722,719	\$ 27,802,993	\$ 34,916	\$ 52,560,629	\$ 47,096,066	0.56	0.40
10	2.50	30.00	0.60	0.30	0.30	0.40	1.00	\$ 22,517,231	\$ 28,081,886	\$ 31,802	\$ 50,630,918	\$ 44,816,977	0.53	0.38
11	2.75	33.00	0.57	0.27	0.30	0.43	1.00	\$ 20,602,772	\$ 28,196,690	\$ 29,098	\$ 48,828,560	\$ 42,697,588	0.50	0.36
12	3.00	36.00	0.55	0.25	0.30	0.45	1.00	\$ 18,928,352	\$ 28,186,736	\$ 26,733	\$ 47,141,821	\$ 40,722,877	0.48	0.35
13	3.25	39.00	0.53	0.23	0.30	0.47	1.00	\$ 17,454,010	\$ 28,081,495	\$ 24,651	\$ 45,560,155	\$ 38,879,437	0.45	0.33
14	3.50	42.00	0.51	0.21	0.30	0.49	1.00	\$ 16,148,013	\$ 27,903,323	\$ 22,806	\$ 44,074,142	\$ 37,155,347	0.43	0.32
15	3.75	45.00	0.49	0.20	0.30	0.51	1.00	\$ 14,984,862	\$ 27,669,361	\$ 21,163	\$ 42,675,386	\$ 35,540,014	0.41	0.30
16	4.00	48.00	0.48	0.19	0.29	0.52	1.00	\$ 13,943,847	\$ 27,392,870	\$ 19,693	\$ 41,356,410	\$ 34,024,021	0.39	0.29
17	4.25	51.00	0.46	0.17	0.29	0.54	1.00	\$ 13,007,980	\$ 27,084,195	\$ 18,371	\$ 40,110,546	\$ 32,598,983	0.38	0.28
18	4.50	54.00	0.45	0.16	0.29	0.55	1.00	\$ 12,163,207	\$ 26,751,455	\$ 17,178	\$ 38,931,840	\$ 31,257,417	0.36	0.26
19	4.75	57.00	0.43	0.15	0.28	0.57	1.00	\$ 11,397,804	\$ 26,401,063	\$ 16,097	\$ 37,814,964	\$ 29,992,628	0.34	0.25
20	5.00	60.00	0.42	0.14	0.28	0.58	1.00	\$ 10,701,920	\$ 26,038,102	\$ 15,115	\$ 36,755,137	\$ 28,798,612	0.33	0.24
Suma								\$ 705,317,428	\$ 489,390,779	\$ 875,979	\$ 1,195,584,187	\$ 1,087,061,231	2.80	1.98

Matriz del Modelo para Sunitinib

$$\begin{aligned}
 SLP_t &= SLP_t & SG_t &= SLP_t + SP_t & M &= 1 - SG \\
 SP_t &= SG_t - SLP_t
 \end{aligned}$$

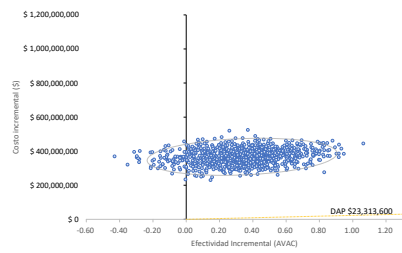
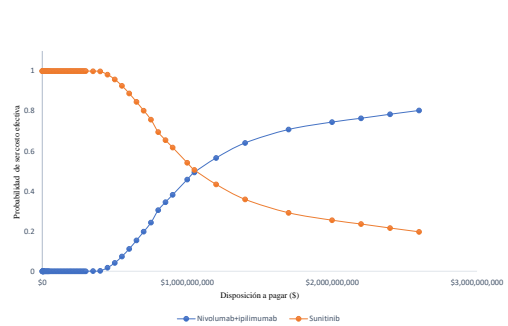
Ciclo	Año	Mes	SG	SLP	SP	M	Check	Costos SLP	Costos SP	Costos EAs	Costos Total	Costos Total - Dto	Años de vida	AVACs
0	0.00	0.00	1	1				\$ 16,741,880	\$ -	\$ 57,571	\$ 16,799,451	\$ 16,799,451		
1	0.25	3.00	0.95	0.82	0.13	0.05	1.00	\$ 13,781,310	\$ 6,649,146	\$ 47,390	\$ 20,477,846	\$ 20,229,584	0.94	0.63
2	0.50	6.00	0.88	0.64	0.24	0.12	1.00	\$ 10,660,907	\$ 12,328,205	\$ 36,660	\$ 23,025,773	\$ 22,470,853	0.85	0.58
3	0.75	9.00	0.80	0.50	0.30	0.20	1.00	\$ 8,450,950	\$ 15,423,041	\$ 29,061	\$ 23,903,051	\$ 23,044,186	0.78	0.53
4	1.00	12.00	0.74	0.41	0.33	0.26	1.00	\$ 6,862,800	\$ 17,021,890	\$ 23,599	\$ 23,908,290	\$ 22,769,800	0.70	0.48
5	1.25	15.00	0.68	0.34	0.34	0.32	1.00	\$ 5,684,601	\$ 17,761,123	\$ 19,548	\$ 23,465,272	\$ 22,076,945	0.64	0.44
6	1.50	18.00	0.63	0.29	0.35	0.37	1.00	\$ 4,785,134	\$ 17,992,044	\$ 16,455	\$ 22,793,632	\$ 21,185,055	0.59	0.41
7	1.75	21.00	0.59	0.24	0.35	0.41	1.00	\$ 4,081,823	\$ 17,915,708	\$ 14,036	\$ 22,011,567	\$ 20,210,157	0.54	0.38
8	2.00	24.00	0.55	0.21	0.34	0.45	1.00	\$ 3,520,830	\$ 17,651,853	\$ 12,107	\$ 21,184,790	\$ 19,215,229	0.50	0.35
9	2.25	27.00	0.52	0.18	0.34	0.48	1.00	\$ 3,065,809	\$ 17,274,215	\$ 10,542	\$ 20,350,566	\$ 18,234,782	0.46	0.32
10	2.50	30.00	0.49	0.16	0.33	0.51	1.00	\$ 2,691,457	\$ 16,829,398	\$ 9,255	\$ 19,530,111	\$ 17,287,471	0.43	0.30
11	2.75	33.00	0.46	0.14	0.32	0.54	1.00	\$ 2,379,683	\$ 16,347,441	\$ 8,183	\$ 18,735,306	\$ 16,382,879	0.40	0.28
12	3.00	36.00	0.43	0.13	0.31	0.57	1.00	\$ 2,117,247	\$ 15,847,956	\$ 7,281	\$ 17,972,484	\$ 15,525,308	0.37	0.26
13	3.25	39.00	0.41	0.11	0.30	0.59	1.00	\$ 1,894,270	\$ 15,343,842	\$ 6,514	\$ 17,244,625	\$ 14,715,958	0.35	0.25
14	3.50	42.00	0.39	0.10	0.29	0.61	1.00	\$ 1,703,243	\$ 14,843,577	\$ 5,857	\$ 16,552,677	\$ 13,954,224	0.33	0.23
15	3.75	45.00	0.37	0.09	0.28	0.63	1.00	\$ 1,538,376	\$ 14,352,694	\$ 5,290	\$ 15,896,360	\$ 13,238,471	0.31	0.22
16	4.00	48.00	0.35	0.08	0.27	0.65	1.00	\$ 1,395,139	\$ 13,874,727	\$ 4,798	\$ 15,274,664	\$ 12,566,504	0.29	0.20
17	4.25	51.00	0.34	0.08	0.26	0.66	1.00	\$ 1,269,946	\$ 13,411,851	\$ 4,367	\$ 14,686,164	\$ 11,935,864	0.27	0.19
18	4.50	54.00	0.32	0.07	0.25	0.68	1.00	\$ 1,159,925	\$ 12,965,304	\$ 3,989	\$ 14,129,218	\$ 11,344,001	0.26	0.18
19	4.75	57.00	0.31	0.06	0.24	0.69	1.00	\$ 1,062,755	\$ 12,535,681	\$ 3,655	\$ 13,602,091	\$ 10,788,387	0.24	0.17
20	5.00	60.00	0.29	0.06	0.24	0.71	1.00	\$ 976,543	\$ 12,123,136	\$ 3,358	\$ 13,103,037	\$ 10,266,573	0.23	0.16
Suma								\$ 95,824,630	\$ 298,492,832	\$ 329,515	\$ 394,646,977	\$ 354,241,680	2.38	1.65

STDCost STDlys STDqalys

Trial	Parametros estocásticos modelo nivolumab + ipilimumab (escenarios)													Parametros SG-SLP Sunatib				Costos		Utilidades							Resultados Costo-efectividad				
	Parametros SG-SLP Nivo +ipi				Parametros SG-SLP Sunatib				Costos		Utilidades							Resultados Costo-efectividad		Incremental											
	μ (S)P	σ (S)P	μ (S)P	σ (S)P	μ (S)P	σ (S)P	μ (S)P	σ (S)P	cN	cSun_2L	cAlv_2L	cPaso_2L	cN_2L	cBSC	USLP_N	USLP_P	USLP_S	USLP_4	USLP_5	Tasa de de cDR	Costos	AVACs	Costos	AVACs	Costos	AVACs					
	3.70	1.53	2.73	1.27	1.27	3.36	1.36	2.21	1.20	100,362.066	75,285.811	16,741.880	189,285.954	11,298.964	5,686.007	75,285.811	1,151.996			0.66	0.72	0.66				1.88	720080014	1.65	354241680	0.34	365393133.74
1	3.94	1.51	2.77	1.41	3.41	3.11	2.25	1.20	141,508.588	75,950.210	16,325.669	166,814.754	11,302.078	5,702.072	74,272.391	2,756.821	0.79	0.88	0.67	0.65	0.03	0.02	2.13	7110406748	1.71	379600007	0.92	385991340.91			
2	3.77	1.62	2.67	1.18	3.44	1.15	2.21	1.10	183,373.218	79,144.185	16,294.432	151,887.211	11,948.711	5,599.214	80,326.531	764.291	0.79	0.78	0.67	0.73	0.08	0.05	2.17	710406748	1.74	387095460	0.43	323311300.43			
3	3.88	1.40	2.75	1.24	3.34	1.32	3.52	1.22	166,357.688	72,219.154	16,882.347	176,147.850	11,654.427	5,673.955	78,169.415	1,062.256	0.80	0.71	0.68	0.64	0.08	0.05	2.29	696817614	1.57	323564213	0.72	373253401.05			
4	3.76	1.57	2.82	1.28	3.14	1.26	2.21	1.17	143,706.963	77,138.653	16,133.788	173,703.988	11,077.860	5,439.242	76,494.570	2,063.787	0.85	0.63	0.76	0.57	0.09	0.05	1.97	695936230	1.42	282861555	0.55	41074675.68			
5	3.76	1.54	2.70	1.21	3.52	1.43	2.15	1.12	151,292.673	75,088.024	16,592.623	166,309.015	11,074.738	5,609.761	72,777.248	766.369	0.80	0.57	0.74	1.62	0.06	0.01	1.99	695936230	1.40	386936544	0.09	299861900.50			
6	3.85	1.59	2.60	1.25	3.39	1.34	2.26	1.18	177,067.395	71,218.361	16,424.360	157,696.961	11,812.079	5,635.335	74,815.992	1,509.198	0.79	0.73	0.70	0.69	0.05	0.07	2.09	678390529	1.63	351658832	0.46	326439696.38			
7	3.77	1.42	2.71	1.26	3.54	1.41	2.31	1.08	179,737.646	75,272.574	14,034.786	166,081.697	11,576.639	5,559.615	72,512.861	1,016.656	0.81	0.67	0.74	0.77	0.04	0.05	2.03	743908180	1.92	373136138	0.11	370772042.24			
8	3.70	1.65	2.84	1.35	3.32	1.31	2.24	1.26	153,497.640	74,119.758	15,289.271	172,124.460	11,419.448	5,770.608	76,297.974	913.012	0.75	0.77	0.81	0.75	0.03	0.02	2.19	756684878	1.95	347126689	0.25	406368188.18			
9	3.76	1.46	2.80	1.20	3.26	1.27	2.27	1.24	145,241.240	73,547.931	16,847.525	197,794.469	11,368.708	5,703.558	76,141.087	1,453.871	0.80	0.79	0.63	0.60	0.04	0.05	2.22	720669397	1.40	340595984	0.82	380107302.59			
10	3.83	1.53	2.65	1.33	3.39	1.29	2.23	1.31	167,603.365	73,133.061	18,001.331	167,216.323	11,031.065	5,609.473	74,761.035	945.744	0.74	0.57	0.67	0.81	0.09	0.01	1.98	658299962	1.91	326988758	0.31	313289203.68			
11	3.69	1.74	2.76	1.27	3.45	1.42	2.17	1.07	155,353.975	71,720.450	21,964.051	169,564.225	12,666.445	5,711.716	71,664.422	1,102.172	0.77	0.69	0.83	0.71	0.04	0.01	1.91	699575483	1.94	407322849	0.40	292247234.18			
12	3.68	1.57	2.70	1.31	3.51	1.42	2.18	1.12	156,498.245	75,764.478	16,411.192	162,696.507	11,088.064	5,474.393	71,983.968	1,464.069	0.77	0.68	0.69	0.73	0.02	0.04	1.95	731433013	1.83	405658724	1.12	325964289.18			
13	3.74	1.58	2.84	1.19	3.38	1.26	2.23	1.19	160,066.886	74,806.765	15,894.120	183,126.320	11,633.950	5,897.546	76,586.040	985.104	0.81	0.82	0.58	0.68	0.06	0.05	1.91	728916720	1.50	35034757	0.41	376468963.84			
14	3.90	1.42	2.84	1.28	3.37	1.42	2.14	1.19	169,969.886	73,468.023	12,662.345	185,703.346	11,631.523	5,057.955	1,095.398	0.81	0.68	0.67	0.71	0.04	0.03	2.26	761262310	1.71	351623611	0.55	406936999.12				
15	3.73	1.41	2.87	1.30	3.34	1.52	2.27	1.07	149,459.766	75,250.614	17,111.661	160,321.710	11,477.773	5,675.550	70,941.783	1,776.787	0.75	0.57	0.54	0.71	0.06	0.04	1.75	732809752	1.48	31118880	0.27	407090901.68			
16	3.74	1.55	2.89	1.24	3.36	1.35	2.31	1.29	179,522.588	70,565.743	14,471.963	171,217.612	11,387.449	5,693.788	79,562.236	776.874	0.78	0.78	0.73	0.67	0.03	0.01	2.31	763056482	1.78	347655247	0.53	415401244.27			
17	3.63	1.46	2.52	1.29	3.29	1.28	2.23	1.14	179,575.421	76,536.600	18,970.997	162,814.982	11,152.415	5,709.387	76,470.263	937.453	0.82	0.71	0.80	0.60	0.04	0.10	1.82	687691000	1.46	362308922	0.35	32592178.58			
18	3.84	1.65	2.69	1.16	3.40	1.40	2.29	1.15	158,774.823	74,054.001	17,215.698	156,039.236	11,648.248	5,570.948	70,596.487	1,779.287	0.77	0.74	0.75	0.65	0.05	0.03	2.22	694904602	1.78	346809302	0.44	348823670.23			
19	3.69	1.59	2.69	1.28	3.38	1.50	2.24	1.13	151,682.233	75,440.893	15,429.247	159,768.815	11,856.857	5,695.080	75,335.376	1,044.882	0.89	0.70	0.76	0.57	0.07	0.03	1.94	681731493	1.65	335828365	0.29	34903128.37			
20	3.69	1.59	2.55	1.18	3.26	1.27	2.24	1.16	147,971.040	72,922.875	16,811.048	175,390.292	11,840.236	5,678.975	74,196.421	1,112.672	0.70	0.79	0.79	0.74	0.14	0.03	2.07	588760551	1.79	274359040	0.29	294401151.38			
21	4.00	1.50	2.63	1.31	3.31	1.53	2.16	1.11	170,421.954	73,708.763	15,091.822	163,279.818	11,064.179	5,592.867	74,155.211	956.267	0.77	0.79	0.66	0.79	0.04	0.07	2.28	720502153	1.60	35179289	0.68	368762863.81			
22	3.58	1.59	2.79	1.23	3.22	1.28	2.41	1.21	150,950.977	76,158.290	17,920.855	180,224.930	11,723.121	5,738.396	70,575.524	2,124.766	0.81	0.57	0.57	0.69	0.03	0.04	1.72	740818784	1.43	301075991	0.29	439743190.01			
23	4.01	1.32	2.75	1.30	3.31	1.41	2.26	1.32	151,481.885	71,606.393	18,381.491	175,913.999	11,504.723	5,593.011	74,835.808	1,446.182	0.77	0.69	0.64	0.61	0.05	0.02	2.38	710400282	1.53	337190900	0.63	372259433.55			
24	3.90	1.69	2.97	1.14	3.34	1.42	2.15	1.16	158,765.278	75,581.517	15,995.946	176,576.142	11,504,128	5,646.338	75,123.037	1,530.084	0.87	0.52	0.52	0.62	0.03	0.06	1.96	789820282	1.52	338299424	0.42	461016267.83			
25	3.70	1.60	2.68	1.47	3.31	1.36	2.23	1.32	178,886.547	76,411.261	17,722.010	180,965.824	11,611.661	5,726.654	76,401.102	1,114.201	0.76	0.68	0.66	0.67	0.03	0.09	1.75	76555255	1.42	335824258	0.33	411731197.60			
26	3.63	1.56	2.75	1.15	3.50	1.30	2.39	1.41	140,165.994	76,367.160	13,474.155	175,514.636	11,764.424	5,506.669	76,583.337	853.396	0.79	0.59	0.74	0.62	0.07	0.05	1.77	669336000	1.72	318486997	0.05	356949003.55			
27	3.72	1.61	2.62	1.29	3.32	1.35	2.27	1.23	161,119.513	73,593.273	16,127.862	176,922.159	11,633.070	5,701.265	75,474.629	1,044.969	0.80	0.86	0.64	0.61	0.06	0.04	2.06	668113465	1.68	335429245	0.54	409974681.04			
28	3.86	1.49	2.86	1.28	3.29	1.44	2.15	1.15	176,162.068	76,616.992	17,013.919	183,116.471	11,628.643	5,669.635	74,460.954	761.959	0.75	0.56	0.70	0.71	0.06	0.11	1.62	771789921	1.46	338930986	0.16	433578951.93			
29	3.79	1.74	2.74	1.45	3.45	1.36	2.28	1.24	167,940.939	76,587.132	14,747.299	177,893.873	11,626.617	5,634.041	74,047.347	2,347.496	0.76	0.66	0.69	0.67	0.05	0.02	2.04	750090899	1.80	35177633	0.24	398430456.29			
30	3.77	1.64	2.71	1.25	3.23	1.22	2.23	1.25	187,377.515	75,769.878	14,237.717	173,188.984	11,368.103	5,588.544	74,466.534	1,306.125	0.74	0.57	0.86	0.67	0.02	0.03	1.85	738894074	1.77	329017354	0.07	436932939.96			
31	3.79	1.45	2.81	1.33	3.17	1.34	2.25	1.08	156,890.867	76,039.877	14,876.329	164,031.969	11,699.719	5,661.474	72,728.666	1,853.077	0.86	0.73	0.69	0.67	0.07	0.04	2.26	748991465	1.93	386944628	0.33	419410986.05			
32	3.83	1.48	2.86	1.24	3.47	1.36	2.26	1.12	162,071.674	73,770.683	16,641.937	166,546.524	11,453.564	5,723.012	72,154.800	1,076.638	0.79	0.58	0.84	0.69	0.10	0.02	2.02	698651428	2.02	330577350	-0.05	368074076.12			
33	3.87	1.50	2.87	1.34	3.32	1.35	2.17	1.21	166,983.937	75,075.561	15,688.003	168,792.463	11,274.864	5,658.907	75,466.728	702.815	0.73	0.63	0.77	0.68	0.03	0.09	1.78	738898991	1.59	359450756	0.20	437448325.35			
34	3.78	1.56	2.62	1.29	3.41	1.32	2.16	1.16	163,324.579	75,342.763	15,402.867	159,127.827	11,398.176	5,753.434	74,961.426	1,174.969	0.76	0.64	0.76	0.61	0.07	0.04	2.05	643610283	1.79	368504486	0.63	368374488.61			
35	3.67	1.57	2.62	1.19	3.24	1.40	2.14	1.25	164,131.959	74,424.310	19,593.037	166,100.037	11,335.818	5,896.491	76,531.021	1,127.446	0.77	0.72	0.76	0.65	0.05	0.06	1.85	653776590	1.50	353374471	0.35	300429648.59			
36	3.70	1.47	2.84	1.20	3.44	1																									

DAP		260000000		Costo-efectivo?		Curva de aceptabilidad			CE Plane %		7.1	
Net monetary benefits	N-I	Sun	incremental	N-I	Sun	incremental	DAP	N-I	Sun	incremental	7.1	92.9
				0,803	0,197	0,803						
6073205102	4076989680	1996215422	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
4944373620	4145451794	798917826	1	0	1	1000000	0	1	0	0	0	0
5257168025	3747995259	1509172766	1	0	1	2000000	0	1	0	0	0	0
4415867456	3409875501	1005991955	1	0	1	3000000	0	1	0	0	0	0
4493286747	4548132846	-54866098	0	1	0	4000000	0	1	0	0	0	0
4761232334	3887707933	873524491	1	0	1	5000000	0	1	0	0	0	0
4526539136	4621458422	-94920285	0	1	0	6000000	0	1	0	0	0	0
4949446959	4712314177	237132782	1	0	1	7000000	0	1	0	0	0	0
5047789616	3289946998	1757898650	1	0	1	8000000	0	1	0	0	0	0
4453979132	4649289048	-155308915	0	1	0	9000000	0	1	0	0	0	0
4253913005	4639956964	-386043959	0	1	0	10000000	0	1	0	1	0	0
4334683332	4344473832	-9790500	0	1	0	15000000	0	1	0	0	0	0
4243162890	3548199729	604983181	1	0	1	20000000	0	1	0	0	0	0
5106851747	4094516051	1012335696	1	0	1	25000000	0	1	0	0	0	0
3804885946	3507012248	297873699	1	0	1	30000000	0	1	0	0	0	0
5233480265	4262101053	951379212	1	0	1	35000000	0	1	0	0	0	0
4033110651	3445185432	597925220	1	0	1	40000000	0	1	0	0	0	0
5069016414	4272098654	796917760	1	0	1	45000000	0	1	0	0	0	0
4365450982	3953846484	411604498	1	0	1	50000000	0	1	0	0	0	0
4819486167	4367543196	451934971	1	0	1	60000000	0	1	0	0	0	0
5201888886	3810691893	1391196993	1	0	1	70000000	0	1	0	0	0	0
373207499	3409021047	323688451	1	0	1	80000000	0	1	0	0	0	0
5471778633	3636718183	1835060450	1	0	1	90000000	0	1	0	0	0	0
3347898385	3712569347	-364610441	0	1	0	100000000	0	1	0	0	0	0
3785649077	3348190575	437458501	1	0	1	110000000	0	1	0	0	0	0
3941643042	4161831086	-220188044	0	1	0	120000000	0	1	0	0	0	0
5099981170	4047372959	1062588211	1	0	1	130000000	0	1	0	0	0	0
3431274030	3455074313	23800283	0	1	0	140000000	0	1	0	0	0	0
4549237111	4326045554	223191557	1	0	1	150000000	0	1	0	0	0	0
4033689852	4278594128	-244894276	0	1	0	160000000	0	1	0	0	0	0
5125889662	3303277511	1822612451	1	0	1	170000000	0	1	0	0	0	0
4559325414	5065724022	-506398608	0	1	0	180000000	0	1	0	0	0	0
3842083525	3769227278	72860797	1	0	1	190000000	0	1	0	0	0	0
5559639555	3689339418	1878328537	1	0	1	200000000	0	1	0	0	0	0
4151481454	3552789851	598691602	1	0	1	210000000	0	1	0	0	0	0
4408880243	3575751138	833129106	1	0	1	220000000	0	1	0	0	0	0
3265720626	3002348532	283372095	1	0	1	230000000	0	1	0	0	0	0
3995953209	3563134994	432482114	1	0	1	240000000	0	1	0	0	0	0
5011338047	4250144930	761193117	1	0	1	250000000	0	1	0	0	0	0
3570730345	4202841364	-632111019	0	1	0	260000000	0	1	0	0	0	0
3625100123	4165280106	-543179982	0	1	0	270000000	0	1	0	0	0	0
4723440666	3525040454	1184033984	1	0	1	280000000	0	1	0	0	0	0
4518980786	4140136353	378444433	1	0	1	290000000	0	1	0	0	0	0
3775755988	3636546323	139209675	1	0	1	300000000	0	1	0	0	0	0
4935112681	4368134794	536977887	1	0	1	350000000	0.001	0.999	0.001	0.001		
4068165030	4046873203	21291828	1	0	1	400000000	0.002	0.998	0.002	0.002		
4120483206	2880409330	1240073875	1	0	1	450000000	0.018	0.982	0.018	0.018		
4979083201	3756602530	1224490671	1	0	1	500000000	0.042	0.958	0.042	0.042		
4034540339	3141144650	893396689	1	0	1	550000000	0.074	0.926	0.074	0.074		
4772934279	3789301701	983632578	1	0	1	600000000	0.112	0.888	0.112	0.112		
4256697756	3328665142	928032613	1	0	1	650000000	0.154	0.846	0.154	0.154		
4063689946	3706330714	360025972	1	0	1	700000000	0.198	0.802	0.198	0.198		
4155325242	4298572502	-133247260	0	1	0	750000000	0.243	0.757	0.243	0.243		
4085318285	3247184894	838133391	1	0	1	800000000	0.305	0.695	0.305	0.305		
4544984081	3802505382	742479699	1	0	1	850000000	0.345	0.655	0.345	0.345		
4815788155	3690545285	1125242869	1	0	1	900000000	0.382	0.618	0.382	0.382		
4822786040	4034361860	788424180	1	0	1	1000000000	0.458	0.542	0.458	0.458		
4605007791	4272928277	332714963	1	0	1	1050000000	0.494	0.506	0.494	0.494		
4578050495	4340185598	237891898	1	0	1	1200000000	0.566	0.434	0.566	0.566		
3633364222	3767389437	-134025215	0	1	0	1400000000	0.641	0.359	0.641	0.641		
4404888537	3397830601	1007057936	1	0	1	1700000000	0.708	0.292	0.708	0.708		
4206480463	4134951329	71529134	1	0	1	2000000000	0.745	0.255	0.745	0.745		
3590737223	380966070	-239928847	0	1	0	2200000000	0.764	0.236	0.764	0.764		
4023238552	3455774668	567463885	1	0	1	2400000000	0.784	0.216	0.784	0.784		
4348701575	3976472403	372229172	1	0	1	2600000000	0.803	0.197	0.803	0.803		
4312697955	3459981598	852866357	1	0	1							
5046239718	4096349061	987896067	1	0	1							
4396557473	3973413497	423143976	1	0	1							
3587354828	4216632338	-629277910	0	1	0							
4668012277	426209005	405951372	1	0	1							
4047699062	3611628086	436070977	1	0	1							
3958455647	3918305556	401500092	1	0	1							
4949093904	4175469455	772624350	1	0	1							
4954702660	404324917	114577443	1	0	1							
4300286855	4259712672	40574183	1	0	1							
4806426992	4897922968	-81495976	0	1	0							
5189402072	3598128339	1591273732	1	0	1							
2918623183	3173647780	-255024598	0	1	0							
5034250644	4299167963	735082681	1	0	1							
5560418073	3600787047	1999631027	1	0	1							
4776186993	4116427330	659709663	1	0	1							
3867588125	3455062833	412525293	1	0	1							
4721703418	4060801098	660873220	1	0	1							
3716999902	3889325626	27694176	1	0	1							
5349816676	4186104957	1163711721	1	0	1							
3853181496	4517975938	-664794442	0	1	0							

Gráficas



Confidence Ellipse

alpha 0.05
 c 0
 a-axis 1.09E+08
 b-axis 0.558945
 theta 1.570693
 degrees 89.90407
 % inside 0.947948

X Y
 0 0
 1.3 3030780

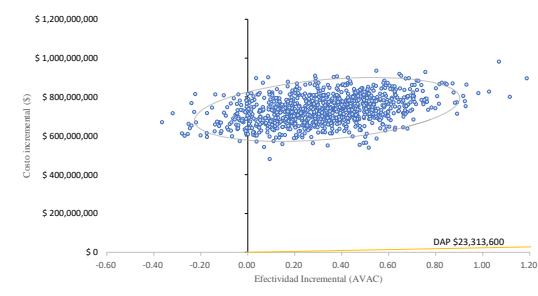
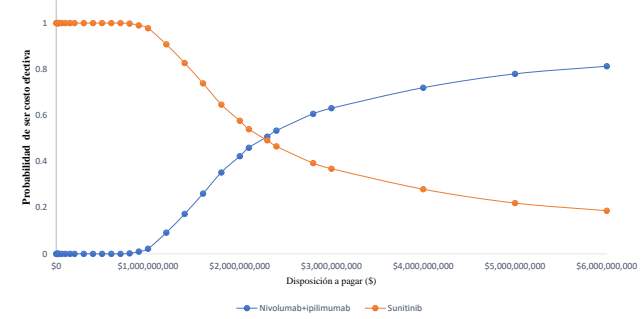
x mean 3.541.78
 y mean 3.67E+08

Points on the ellipse

angle	x	y
0	0.448393	4.76E+08
0.314159	0.27014	4.71E+08
0.628319	0.098277	4.56E+08
0.942478	-0.05037	4.31E+08
1.256637	-0.16126	4.01E+08
1.570796	-0.22353	3.67E+08
1.884956	-0.23108	3.34E+08
2.199115	-0.18318	3.03E+08
2.513274	-0.08432	2.79E+08
2.827433	0.05249	2.63E+08
3.141593	0.222443	2.58E+08
3.455752	0.400966	2.63E+08
3.769911	0.572559	2.79E+08
4.08407	0.721209	3.03E+08
4.39823	0.832095	3.34E+08
4.712389	0.894363	3.67E+08
5.026548	0.919117	4.01E+08
5.340708	0.854019	4.31E+08
5.654867	0.753364	4.56E+08
5.969026	0.615587	4.71E+08
6.283185	0.448393	4.76E+08

Trial	Parámetros estocásticos modelo nivolumab + ipilimumab (escenario2)																				Parámetros SG-SLP Nivo+ipi					Parámetros SG-SLP Sunitinib					Costos					Utilidades					Tasa de dto					Resultados Costo-efectividad		
	Parámetros SG-SLP Nivo+ipi										Parámetros SG-SLP Sunitinib										Costos					Utilidades					Tasa de dto					Resultados Costo-efectividad												
	μ (SG)					σ (SG)					μ (SLP)					σ (SLP)					cN	cSuni	cCabo_2L	cN_2L	cAvi_2L	cPazo_2L	cBCS	uSPLP_s	uSP_N	uSPL_s	uSP_S	cDR	cDR	cDR	AVACs	Costos	Sun AVACs	Costos										
1	3.79	1.53	2.73	1.27	1.27	3.36	1.36	2.21	1.20	160,362,066	75,285,811	16,741,880	169,285,594	75,285,811	-	-	cPazo_2L	cBCS	1,151,996	uSPLP_s	0.78	0.66	0.72	0.66	0.05	0.05	2.16	1118823502	1.97	377487494																		
2	3.89	1.49	2.65	1.43	3.48	1.24	2.38	1.32	158,255,992	77,564,613	19,663,992	161,390,545	76,808,542	-	-	-	-	1,070,596	0.83	0.59	0.69	0.78	0.05	0.02	2.31	1126386384	1.97	409099777																				
3	3.88	1.52	2.71	1.17	3.49	1.32	2.21	1.28	151,816,051	75,621,054	16,083,154	170,821,834	73,487,255	-	-	-	-	1,273,014	0.82	0.61	0.61	0.58	0.02	0.06	1.98	1193986861	1.47	393739384																				
4	3.64	1.55	2.72	1.20	3.27	1.36	2.22	1.24	182,276,277	72,280,179	15,102,790	162,390,741	74,301,444	-	-	-	-	1,405,829	0.73	0.59	0.67	0.70	0.05	0.02	2.20	1021502115	1.83	345637322																				
5	3.65	1.52	2.64	1.16	3.61	1.31	2.28	1.12	182,499,356	76,930,172	20,287,690	181,359,180	75,931,646	-	-	-	-	1,960,932	0.79	0.80	0.56	0.70	0.02	0.03	2.20	1168440070	1.70	459179353																				
6	3.86	1.44	2.81	1.31	3.36	1.32	2.26	1.29	168,991,620	73,572,073	13,603,531	166,411,299	75,212,397	-	-	-	-	1,289,312	0.76	0.73	0.68	0.71	0.05	0.06	2.12	1117996852	1.83	326659570																				
7	3.69	1.45	2.82	1.25	3.44	1.25	2.32	1.23	168,923,490	74,919,816	17,385,070	154,201,845	77,028,705	-	-	-	-	1,375,375	0.78	0.68	0.61	0.81	0.02	0.04	2.00	1073273777	1.60	390989135																				
8	3.79	1.63	2.76	1.23	3.28	1.36	2.38	1.27	167,432,912	76,588,882	16,377,561	144,167,241	72,747,755	-	-	-	-	1,160,009	0.74	0.63	0.63	0.67	0.10	0.06	1.85	952252116	1.47	272023200																				
9	3.99	1.44	2.71	1.20	3.41	1.36	2.19	1.20	155,405,341	75,762,461	18,013,236	180,353,037	77,017,242	-	-	-	-	1,474,702	0.80	0.48	0.81	0.64	0.05	0.03	2.00	1203126574	1.86	379977791																				
10	3.76	1.72	2.52	1.20	3.30	1.36	2.14	1.05	153,732,325	71,902,459	14,589,765	158,895,833	74,585,445	-	-	-	-	1,732,639	0.81	0.64	0.83	0.64	0.10	0.01	2.13	1000855665	1.88	331562774																				
11	3.78	1.54	2.62	1.20	3.24	1.45	2.32	1.08	144,603,224	78,525,551	15,060,793	163,301,730	72,795,107	-	-	-	-	1,981,357	0.78	0.84	0.79	0.67	0.06	0.02	2.44	1065899592	1.75	297815895																				
12	3.64	1.56	2.73	1.27	3.44	1.38	2.07	1.27	165,556,517	74,091,943	16,949,758	181,391,432	74,128,344	-	-	-	-	1,564,262	0.81	0.47	0.79	0.62	0.02	0.02	1.69	1106220525	1.79	403181917																				
13	3.82	1.51	2.65	1.37	3.33	1.38	2.36	1.17	163,394,991	80,019,272	17,810,172	167,766,877	76,147,753	-	-	-	-	1,087,912	0.74	0.79	0.70	0.64	0.06	0.03	2.29	1116152533	1.64	331710846																				
14	3.96	1.44	2.62	1.22	3.39	1.40	2.24	1.27	153,665,915	82,423,482	15,999,433	184,159,213	76,866,532	-	-	-	-	617,317	0.83	0.53	0.78	0.74	0.03	0.09	1.75	1263545728	1.71	367371178																				
15	3.77	1.58	2.68	1.35	3.33	1.44	2.24	1.20	164,693,291	75,688,372	16,058,958	185,988,390	75,073,784	-	-	-	-	616,800	0.78	0.75	0.68	0.60	0.01	0.03	2.22	1211563034	1.57	367943985																				
16	3.77	1.64	2.70	1.39	3.29	1.42	2.29	1.24	154,244,744	77,663,273	18,762,154	170,903,314	75,519,289	-	-	-	-	792,938	0.82	0.60	0.65	0.60	0.04	0.06	1.84	1093457457	1.41	340433704																				
17	3.81	1.54	2.75	1.29	3.54	1.47	2.23	1.22	169,390,807	75,196,619	17,667,168	165,844,392	74,101,743	-	-	-	-	1,155,760	0.78	0.73	0.83	0.69	0.02	0.02	2.24	115576952	2.08	414425196																				
18	3.98	1.71	2.70	1.32	3.38	1.37	2.31	1.10	174,209,055	76,685,257	17,854,485	171,382,886	74,812,950	-	-	-	-	732,395	0.78	0.62	0.64	0.55	0.04	0.03	2.11	1180652400	1.49	363044937																				
19	3.77	1.56	2.83	1.25	3.38	1.21	2.31	1.14	178,525,183	76,781,248	18,402,646	167,017,635	77,586,330	-	-	-	-	1,296,263	0.80	0.74	0.83	0.66	0.04	0.05	2.12	1121131550	1.89	39308772																				
20	4.04	1.51	2.94	1.22	3.33	1.41	2.19	1.28	169,705,148	75,111,438	21,317,652	162,470,608	76,838,478	-	-	-	-	1,373,308	0.81	0.63	0.75	0.83	0.05	0.09	1.96	1078165710	1.71	346857947																				
21	3.84	1.43	2.89	1.31	3.29	1.41	2.18	1.06	156,065,108	77,181,050	17,031,681	167,897,520	73,022,682	-	-	-	-	1,034,573	0.80	0.59	0.75	0.70	0.06	0.04	1.86	1034756597	1.56	315133354																				
22	3.66	1.47	2.75	1.27	3.33	1.22	2.07	1.18	158,893,131	77,507,912	15,436,763	164,030,497	76,033,422	-	-	-	-	1,069,985	0.80	0.56	0.79	0.65	0.05	0.09	1.60	1011642988	1.54	346033133																				
23	3.78	1.58	2.67	1.33	3.36	1.37	2.21	1.30	187,760,501	72,269,585	13,231,847	169,611,039	73,904,943	-	-	-	-	1,290,895	0.84	0.65	0.67	0.73	0.05	0.05	2.04	108685716	1.67	321791391																				
24	3.95	1.77	2.68	1.17	3.40	1.37	2.10	0.99	166,196,712	75,641,480	17,234,757	170,562,964	75,579,207	-	-	-	-	1,065,846	0.85	0.61	0.67	0.58	0.03	0.06	2.02	1146392165	1.51	417532187																				
25	3.84	1.63	2.67	1.27	3.28	1.46	2.27	1.22	162,486,122	75,457,657	17,126,963	170,730,388	77,072,367	-	-	-	-	2,274,416	0.84	0.80	0.75	0.60	0.04	0.05	2.31	1131954828	1.55	343218093																				
26	3.68	1.44	2.70	1.41	3.24	1.16	2.29	1.16	159,009,268	75,086,039	18,096,175	174,247,046	73,844,477	-	-	-	-	1,834,475	0.80	0.59	0.75	0.63	0.05	0.05	2.29	1034756597	1.56	315133354																				
27	3.66	1.73	2.65	1.27	3.26	1.37	2.07	1.20	157,942,648	74,131,855	17,171,774	165,511,151	74,238,389	-	-	-	-	1,069,985	0.80	0.56	0.79	0.65	0.05	0.09	1.60	1011642988	1.54	346033133																				
28	3.71	1.56	2.82	1.34	3.35	1.36	2.19	1.28	176,308,752	77,056,216	16,957,407	172,514,686	73,182,136	-	-	-	-	428,539	0.75	0.52	0.64	0.74	0.09	0.02	1.73	1019539603	1.72	319058677																				
29	3.94	1.60	2.66	1.27	3.54	1.21	2.19	1.27	170,847,698	72,342,943	13,114,561	170,565,880	70,469,694	-	-	-	-	1,838,308	0.82	0.64	0.80	0.59	0.03	0.08	1.98	1186868781	1.74	377372992																				
30	3.80	1.69	2.82	1.48	3.25	1.42	2.25	1.33	164,658,781	70,599,826	16,948,122	173,467,222	73,892,256	-	-	-	-	1,396,477	0.77	0.84	0.66	0.68	0.02	0.05	2.26	1103328309	1.51	332985131																				
31	3.74	1.44	2.62	1.39	3.44	1.50	2.25	1.09	147,970,942	72,966,278	17,739,430	170,746,918	73,745,918	-	-	-	-	1,307,961	0.75	0.78	0.65	0.63	0.02	0.04	2.31	1141146855	1.70	407617318																				
32	3.67	1.59	2.70	1.34	3.37	1.46	2.14	1.02	170,413,325	75,113,855	18,308,333	156,410,307	76,725,400	-	-	-	-	1,900,076	0.79	0.65	0.62	0.63	0.06	0.04	1.82	1131422268	1.54	390051532																				
33	3.86	1.50	2.87	1.17	3.39	1.37	2.07	1.19	193,735,230	73,506,903	16,808,035	157,200,094	76,387,331	-	-	-	-	832,785	0.73	0.73	0.74	0.54	0.08	0.05	2.11	1046587869	1.59	361310991																				
34	3.79	1.48	2.74	1.40	3.36	1.26	2.07	1.08	149,476,857	75,321,002	16,382,076	171,912,329	74,404,979	-	-	-	-	824,567	0.78	0.67	0.73	0.80	0.03	0.06	1.95	1129309476	1.76	376181932																				
35	3.79	1.55	2.72	1.46	3.32	1.27	2.27	1.35	158,230,305	76,711,094	16,722,970	167,775,976	77,675,746	-	-	-	-	1,446,650	0.81	0.61	0.61	0.73	0.03	0.04	1.92	1125528030	1.60	348781176																				
36	3.83	1.59	2.78	1.30	3.42	1.46	2.13	1.17	136,422,165	73,912,997	15,936,532	168,835,910	75,075,185	-	-	-	-	777,729	0.81	0.62	0.65	0.61	0.04	0.07	1.89	1083717197	1.49	384881945																				
37	3.89	1.65	2.79	1.17	3.40	1.32	2.19	1.07	148,003,516	75,129,819	18,402,646	167,017,635	77,586,330	-	-	-	-	940,425	0.87	0.52	0.67	0.56	0.05	0.06	1.86	1078964213	1.56	343885001																				
38	3.83	1.61	2.81	1.29	3.47	1.41	2.23	1.18	142,150,398	74,513,726	18,404,095	160,012,443	76,422,776	-	-	-	-	2,239,679	0.76	0.67	0.53	0.63	0.05	0.04	1.80	941003999	1.46	391214313																				
39	3.51	1.56	2.69	1.23	3.34	1.15	2.26	1.12	140,520,616	77,009,670	14,240,834	182,750,190	78,577,554	-	-	-	-	1,002,797	0.83	0.60	0.78	0.62	0.03	0.09	1.81	116242285	1.56	40120553																				
40	3.65	1.54	2.68	1.32	3.27	1.28	2.22	1.27	162,962,027	78,197,464	14,870,678	161,550,907	76,018,140	-</																																		

Incremental AVACs	Costos	DAP			Costo-efectivo?	incremental	Curva de aceptabilidad DAP			CE Plane %	Gráficas
		Net monetary benefits N=1	Sun	incremental			N=1	Sun	incremental		
0.34	732819551					0	1	0	7.9 92.1		
0.19	741336008	-1118823502	-377487494	-741336008	0	1	0	0			
0.64	725476607	-1126386384	-400909777	-725476607	0	1	0	0			
0.51	799347477	-1193098961	-393739394	-799347477	0	1	0	0			
-0.04	678938793	-1021502215	-34256145	-678938793	0	1	0	1			
0.50	709261617	-1168440970	-459179353	-709261617	0	1	0	0			
0.49	791373282	-1117996852	-326659570	-791373282	0	1	0	0			
0.19	682284542	-1073273677	-390989135	-682284542	0	1	0	0			
0.38	680048916	-952252116	-272203200	-680048916	0	1	0	0			
0.14	823240783	-1203218574	-379977791	-823240783	0	1	0	0			
0.25	663243981	-1000985565	-331562074	-663243981	0	1	0	0			
0.68	760773696	-105859592	-297815895	-760773696	0	1	0	0			
-0.09	703038608	-1106220525	-403181917	-703038608	0	1	0	1			
0.65	784441687	-1116152533	-331710846	-784441687	0	1	0	0			
0.04	896174550	-1263545728	-367371178	-896174550	0	1	0	0			
0.65	843619049	-1211563034	-367943985	-843619049	0	1	0	0			
0.43	753041753	-1093475457	-340433704	-753041753	0	1	0	0			
0.17	741351756	-1155776952	-414425196	-741351756	0	1	0	0			
0.63	817607463	-1180652400	-36304937	-817607463	0	1	0	0			
0.30	728122778	-1121131550	-393008772	-728122778	0	1	0	0			
0.24	731307763	-1078165710	-346857947	-731307763	0	1	0	0			
0.15	780101153	-1093372298	-343636145	-780101153	0	1	0	0			
-0.05	707878519	-1101510908	-393832389	-707878519	0	1	0	1			
0.37	765064324	-1086855716	-321791391	-765064324	0	1	0	0			
0.50	766859978	-1184392165	-417532187	-766859978	0	1	0	0			
0.76	788736735	-1131954828	-343218093	-788736735	0	1	0	0			
0.22	719623284	-1034756597	-315133354	-719623284	0	1	0	0			
0.06	665609865	-1011642998	-346033133	-665609865	0	1	0	0			
0.01	700480926	-1019539603	-319058677	-700480926	0	1	0	0			
0.23	808295789	-1185668781	-377329392	-808295789	0	1	0	0			
0.75	770343178	-1103328309	-332985131	-770343178	0	1	0	0			
0.61	740714537	-1141114865	-400373318	-740714537	0	1	0	0			
0.28	623090736	-1013442268	-390051532	-623090736	0	1	0	0			
0.52	685276878	-1046587869	-361310991	-685276878	0	1	0	0			
0.19	753127544	-1129309476	-376181932	-753127544	0	1	0	0			
0.33	776768855	-1125528031	-348761176	-776768855	0	1	0	0			
0.39	698835252	-1083717197	-384881945	-698835252	0	1	0	0			
0.26	735519412	-1078904213	-343085801	-735519412	0	1	0	0			
0.34	549789687	-941003999	-391214313	-549789687	0	1	0	0			
0.25	761603732	-1165724285	-404120553	-761603732	0	1	0	0			
0.06	726330972	-1045288374	-318957402	-726330972	0	1	0	0			
0.38	836495347	-1128148789	-291653442	-836495347	0	1	0	0			
0.17	782656543	-1140417372	-397760829	-782656543	0	1	0	0			
0.49	562654934	-1013803704	-459782111	-562654934	0	1	0	0			
0.19	666909130	-1071862650	-404953520	-666909130	0	1	0	0			
0.30	762125233	-1076841975	-314716743	-762125233	0	1	0	0			
0.40	748212378	-1093731646	-345519268	-748212378	0	1	0	0			
0.09	691786697	-1096085893	-404299195	-691786697	0	1	0	0			
-0.12	64959682	-895763121	-340186239	-64959682	0	1	0	1			
0.35	747338072	-1082457067	-335118995	-747338072	0	1	0	0			
0.33	768095578	-1105960036	-337860458	-768095578	0	1	0	0			
0.31	705891284	-1102163519	-396272235	-705891284	0	1	0	0			
0.27	868005022	-1235945856	-367940834	-868005022	0	1	0	0			
0.45	735406006	-1040598652	-305174646	-735406006	0	1	0	0			
0.27	637152160	-978773249	-341626989	-637152160	0	1	0	0			
0.46	697469693	-1057604369	-360134676	-697469693	0	1	0	0			
0.17	73149341	-109833973	-366894632	-73149341	0	1	0	0			
0.28	646868164	-968750687	-321882523	-646868164	0	1	0	0			
-0.24	652178952	-859970648	-307791897	-652178952	0	1	0	1			
0.07	698457259	-1059491931	-371034673	-698457259	0	1	0	0			
0.70	790182352	-1138718626	-348556274	-790182352	0	1	0	0			
0.30	616121377	-962424222	-346302845	-616121377	0	1	0	0			
0.19	783510526	-1170723790	-387213264	-783510526	0	1	0	0			
0.21	868926654	-1242819827	-373893173	-868926654	0	1	0	0			
0.43	816256128	-1148649032	-332392904	-816256128	0	1	0	0			
0.63	837593082	-1208168141	-370585059	-837593082	0	1	0	0			
0.07	667276711	-1043945333	-376686621	-667276711	0	1	0	0			
0.08	652095846	-1082122279	-430026432	-652095846	0	1	0	0			
0.06	626315127	-1043505856	-417190729	-626315127	0	1	0	0			
-0.00	620457863	-970710306	-350252443	-620457863	0	1	0	1			
0.57	660517673	-1004093920	-343576247	-660517673	0	1	0	0			
0.40	862024330	-1209855590	-347821260	-862024330	0	1	0	0			
0.27	700895041	-1057923060	-357028019	-700895041	0	1	0	0			
0.19	687158579	-1062542764	-375384185	-687158579	0	1	0	0			
0.34	772250160	-1052536787	-280286627	-772250160	0	1	0	0			
0.29	702966804	-1077676994	-374709889	-702966804	0	1	0	0			
0.24	752967400	-1109067400	-385131232	-752967400	0	1	0	0			
0.12	698375872	-1048026920	-349651048	-698375872	0	1	0	0			
0.62	827659277	-1182740931	-355081653	-827659277	0	1	0	0			
0.32	762369654	-1126963500	-364593846	-762369654	0	1	0	0			
0.51	754985611	-1154288346	-398791835	-754985611	0	1	0	0			
-0.17	593743655	-1000976427	-407232773	-593743655	0	1	0	1			
0.45	6975335129	-1025375129	-327872089	-6975335129	0	1	0	0			
-0.05	712009568	-1085089437	-373079869	-712009568	0	1	0	1			
0.70	861514470	-1217460506	-355946036	-861514470	0	1	0	0			
0.00	788272527	-1133260389	-344987862	-788272527	0	1	0	0			
1.03	827383427	-1180828985	-353445558	-827383427	0	1	0	0			
0.49	845913962	-1187990728	-342076776	-845913962	0	1	0	0			
0.10	732416600	-1118641314	-386247113	-732416600	0	1	0	0			
0.36	697577042	-1022429118	-324852076	-697577042	0	1	0	0			
0.42	646086663	-976827671	-330741008	-646086663	0	1	0	0			



Confidence Ellipse

alpha	0.05
a-axis	164992352.4
b-axis	0.529175341
theta	1.570677
degrees	89.99316306
% inside	95.1%
x mean	33756.13
y mean	735982564.45

Points on the ellipse

angle	x	y
0	0.534441933	9.01E+08
0.314159	0.361281739	8.93E+08
0.628319	0.185799627	8.69E+08
0.942478	0.02517301	8.33E+08
1.256637	-0.10487485	7.87E+08
1.570796	-0.191613991	7.36E+08
1.884956	-0.226553754	6.85E+08
2.199115	-0.206274	6.39E+08
2.513274	-0.132759853	6.03E+08
2.827433	-0.013207391	5.79E+08
3.141593	0.140680759	5.71E+08
3.455752	0.313840954	5.79E+08
3.769911	0.489323065	6.03E+08
4.08407	0.649949682	6.39E+08
4.39823	0.779997552	6.85E+08
4.712389	0.866736683	7.36E+08
5.026548	0.901676446	7.87E+08
5.340708	0.881396692	8.33E+08
5.654867	0.807882546	8.69E+08
5.969026	0.688330083	8.93E+08
6.283185	0.534441933	9.01E+08