

Costo-efectividad de pembrolizumab/pemetrexed/platino frente a ipilimumab/nivolumab en pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas en Colombia.

**Juan Camilo Hernández Ruiz
Juliana Andrea Arteaga Quintero.**

Investigador

**Andrés Yepes Pérez
Uriel Palacios Barahona**

Co-investigadores

**Universidad CES
Facultad de medicina
Salud Pública**

**Grupo de investigación: Evaluación de Tecnologías en Salud
Línea de investigación: Economía de la Salud**

**Medellín
Mayo de 2023**

Costo-efectividad de pembrolizumab/pemetrexed/platino frente a ipilimumab/nivolumab en pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas en Colombia.

**Juan Camilo Hernández Ruiz
Juliana Andrea Arteaga Quintero**

Investigador

**Andrés Yepes Pérez
Uriel Palacios Barahona**

Co-investigadores

Investigación para optar el título de Magíster en Economía de la Salud

**Universidad CES
Facultad de Medicina
Salud Pública**

**Medellín
Mayo de 2023**

Costo-efectividad de pembrolizumab/pemetrexed/platino frente a ipilimumab/nivolumab en pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas en Colombia.

Juan C Hernández¹, Juliana A Arteaga¹, Andrés Yepes², Uriel Palacios-Barahona³

1. Químico Farmacéutico. Candidato título Maestría Economía de la Salud, Universidad CES.
1. Médico. Especialista en estadística aplicada. Candidata título Maestría Economía de la salud, Universidad CES.
2. Médico, Especialista en Oncología. Clínica Astorga y Centro Oncológico de Antioquia. Medellín.
3. Médico, Doctor en Salud Pública. Universidad CES.

Higlihgts

- Para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas existe la línea de tratamiento basada en medicamentos de origen biológico con esquema de tratamientos compuestos por pembrolizumab y nivolumab mas ipilimumab, estas alternativas de tratamiento han generado gastos crecientes en el sistema de salud.
- Los resultados de costoefectividad comparando el esquema de tratamiento basado en pembrolizumab versus el esquema de tratamiento basado en nivolumab e ipilimumab dio como resultado una razón de costoefectividad (ICER) de \$ 65,405 US y un Benefico Monetario Neto de -\$ 257,905 US a favor del tratamiento basado en nivolumab e ipilimumab,para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamocelular en la subpoblación PDL1 > 50%.
- La importancia de los estudios de costoefectividad es muy valioso, a pesar de que ninguna de las dos estrategias es costoefectiva en el contexto colombiano, estrategia de tratamiento basada en pembrolizumab tiene una razón de costoefectividad desfavorable comparada con nivolumab e ipilimumab.

Resumen

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en el mundo, se estiman 2 millones de casos nuevos y 1.76 millones de muertes por año a nivel mundial. En Colombia el cáncer de pulmón es el quinto cáncer más frecuente, con una incidencia de 6,876 casos por año y es la segunda causa de mortalidad con 6,451 casos de muerte por año, además de una prevalencia a 5

años de 7314 casos. Se ha evidenciado una mejoría de los resultados en cuanto a la supervivencia global porque es un objetivo por lo general primario o secundario de los ensayos clínicos en inmunoterapia, pero se genera una incertidumbre en relación a los costos de este tratamiento y los resultados logrados; por lo cual, se pretende estimar en un contexto de manejo ambulatorio, la costo-efectividad de las dos alternativas evaluadas en este estudio.

Objetivo: Evaluar la costoefectividad del tratamiento Pembrolizumab/Pemetrexed y platino frente a Nivolumab e ipilimumab en un contexto colombiano para pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas del subgrupo PDL1>50%, bajo la perspectiva del tercer pagador o EPS.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases científicas con el objetivo de encontrar los artículos que nos brinden la información necesaria según los criterios de elegibilidad con el fin de extraer los datos de sobrevida de los pacientes de cada alternativa, para poder realizar un modelo particionado y simular las curvas de supervivencia. El costo para los medicamentos regulados se obtuvo de la circular 13 del 2022 y el costo de los medicamentos no regulados se obtuvo de las bases del SISMED. Asimismo, los precios de los dispositivos médicos y los derechos de sala fueron extraídos del (ISS) 2001 manual tarifario del Instituto de Seguridad Social. Se realizó además un análisis de costos de las dos alternativas con el fin de evaluar cuál de las dos estrategias es mejor en términos de perfil de seguridad.

Resultados: La estrategia de tratamiento evaluada como intervención con el esquema de tratamiento pembrolizumab, pemetrexed y platino no es costoefectiva con una razón de costo efectividad incremental(ICER) de \$ 65,405 US y un beneficio monetario neto (BMN) negativo de -\$ 257,905 US comparada con nivolumab e ipilimumab

Conclusión: La disposición a pagar en Colombia para determinar el beneficio monetario neto, en el contexto de Colombia, nos da como resultado que el tratamiento basado en el esquema con pembrolizumab, pemetrexed y platino, no es costoefectivo comparado con nivolumab e ipilimumab, desde la perspectiva del tercer pagador o EPS.

Palabras claves: Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas, Evaluación de Costo-Efectividad, Evaluación Económica en Salud, inmunoterapia.

Abstract

Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide, with an estimated 2 million new cases and 1.76 million deaths per year globally. In Colombia lung cancer is the fifth most frequent cancer, with an incidence of 6,876 cases per year and is the second leading cause of mortality with 6,451 cases of death per year.

There has been evidence of improved results in terms of overall survival because it is generally a primary or secondary objective of immunotherapy clinical trials, but uncertainty is generated in relation to the costs of this treatment and the results achieved; Therefore, it is intended to estimate in a context of outpatient management, the cost-effectiveness of treatment strategies.

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of Pembrolizumab/Pemetrexed and platinum versus Nivolumab and ipilimumab in a Colombian setting for patients with non-squamous non-small cell lung cancer in the PDL1>50% subgroup.

Methodology: A systematic review of the literature was carried out in scientific databases to find the articles that provide the necessary information according to the eligibility criteria to extract patient survival data for each alternative, to make a partitioned model and simulate the survival curves. The costing for regulated medicines was obtained from Circular 13 of 2022 and the costing for non-regulated medicines was obtained from the SISMED databases. In addition, prices for medical devices and ward fees were extracted from the (ISS) 2001 tariff manual of the Social Security Institute.

Results: The willingness to pay in Colombia to determine the net monetary benefit resulted in neither of the two treatments being cost-effective in the Colombian context. However, it is noteworthy that treatment with nivolumab and ipilimumab treatment showed better effectiveness at lower costs when compared indirectly with treatment with pembrolizumab, pemetrexed and platinum.

Conclusion: The treatment strategies evaluated in this investigation with the treatment regimens pembrolizumab, pemetrexed and platinum vs nivolumab and ipilimumab are not cost-effective with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of \$65,405 US and a negative net monetary benefit (BMN) of - \$257,905 US.

Key words:

Carcinoma, non small cell lung, Cost-Effectiveness Evaluation, Health Evaluation, immunotherapy

Antecedentes y objetivos

El cáncer de pulmón comprende las neoplasias malignas que se originan tanto en las vías aéreas como en el parénquima pulmonar, siendo uno de los diagnósticos con mayor frecuencia y una de las principales causas de muerte en el mundo, se estiman 2 millones de casos nuevos y 1.76 millones de muertes por año a nivel mundial (1) En Colombia el cáncer de pulmón ocupa la quinta posición de cáncer más frecuente, con una e incidencia de 6,876 casos por año y es la segunda causa de mortalidad por cáncer de 6,451 casos de muerte por año, además de una prevalencia a 5 años de 7314 casos (2). Una de las posibles causas de la incidencia de cáncer de pulmón en Colombia puede estar relacionada con los últimos resultados presentados en la encuesta nacional de consumo de sustancias psicoactivas, la prevalencia global de tabaquismo de la población encuestada de 12-65 años fue de 33.3%, frente al consumo de otras sustancias como el alcohol, sustancias inhaladas entre otras, lo cual muestra una preferencia considerable por esta sustancia; en estos mismos resultados se encontró que por sexo el consumo de tabaco fue mayor en hombres, siendo de 43% en este sexo y de acuerdo al rango etario, la prevalencia de consumo de tabaco fue mayor en las edades comprendidas entre 45-65 años con un 39.6%, lo cual reviste gran importancia dada la asociación que existe entre el tabaquismo y la ocurrencia de cáncer de pulmón (1).

Aproximadamente el 95% de los cáncer de pulmón se dividen en dos categorías según sus características histopatológicas: Carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) o Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); lo que determina un manejo clínico diferente en términos de estadificación, tratamiento y pronóstico (3). Dentro de los tipos histológicos del CPCNP encontramos principalmente dos: el carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células no escamosas (siendo el adenocarcinoma el más frecuente en este último subtipo) (4). Además de esta clasificación que ha logrado dar un orden histopatológico, el descubrimiento de los biomarcadores durante la última década, ha facilitado el desarrollo de terapias dirigidas con la inmunoterapia, la cual está basada en la inhibición de puntos de control que tienen como objeto al antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos y la vía de muerte celular programada 1 (PD1), logrando resultados importantes en la respuesta clínica (5).

El sistema inmunitario reacciona en condiciones normales frente a antígenos asociados con señales de peligro exógenas o endógenas. Esto causa la proliferación de linfocitos T los cuales presentan en su superficie una proteína denominada PD-1. Bajo estímulos fisiológicos la unión de PD-1 a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 juega un papel inmunomodulador, en situaciones como el embarazo o trasplante de órganos y tejidos regulando la respuesta inmunitaria. Sin embargo, algunos tumores presentan una sobreexpresión de ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T respecto de las células tumorales, con lo que logran de alguna manera “evadir” el sistema inmune (6).

La tasa de sobrevida estimada para el cáncer de pulmón a 5 años es en estadio IA del 82%, IB del 66%, IIA 52%, IIB 47%, IIIA 36%, IIIB 19%, y IV 6% según estimaciones de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) de 2015 (7). Teniendo en cuenta que el cáncer de pulmón ocupa la segunda causa de muerte por cáncer en Colombia según datos de globocan ya mencionados anteriormente, el objetivo de los tratamientos es prolongar la sobrevida libre de progresión y mejorar así la calidad de vida de los pacientes. Anteriormente el tratamiento convencional con quimioterapia citotóxica era el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes, en la actualidad se encuentra que dentro de las posibilidades terapéuticas para esta patología el inicio de pembrolizumab que hace parte de los anticuerpos monoclonales, en combinación con quimioterapia, como también se encuentra el inicio de la terapia combinada de dos anticuerpos monoclonales tales como ipilimumab y nivolumab.

Métodos

Síntesis de evidencia: Se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados en revistas científicas de ensayos clínicos que midieron la sobrevida de los pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas. Se buscó en Pubmed, Lillacs y Ovid, sin límite de fecha de inicio hasta marzo de 2023. El resultado primario de búsqueda fue la identificación de los estudios que demostraran sobrevida en los pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas. Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica basada en términos sensibles de alta calidad, para identificar todos los artículos científicos se realizó una búsqueda sistemática Las referencias encontradas fueron revisadas de forma independiente por 2 investigadores quienes

revisaron todos los títulos y los resúmenes frente a los criterios de elegibilidad de los artículos que hicieran referencia a cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas, evaluación de sobrevida y estudios clínicos, se excluyeron artículos que no especificaban la subpoblación de pacientes con PDL 1 >50% y artículos que no fueron diseñados para pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de células no pequeñas o que no estuvieran disponibles en texto completo, cuando se presentaron dudas sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se realizó una lectura completa del estudio para definir la decisión, los desacuerdos entre los decisores fueron resueltos por consenso entre los autores del presente artículo. El análisis y la búsqueda de los textos completos fue realizada de forma independiente por dos investigadores, los resultados se agruparon y fueron llevados al software Rayyan (31), para su tamización, se utilizó el diagrama de PRISMA (figura 1) para representar los pasos de la revisión.

De los estudios identificados se tomó información asociada a las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), con el fin de evaluar el perfil de seguridad de los dos estudios, el objetivo fue encontrar estudios de costos en Colombia sobre las RAM más comunes según los reportes de los estudios, solo se tomaron las RAM con nivel de toxicidad grado 3-4-5 según el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (9).

Plan de análisis de evaluación económica

Para estimar el precio unitario de los medicamentos primero, se realizó el cálculo de dosis de medicamentos según criterios de médicos oncólogos, asumiendo una superficie corporal de 1,73m², edad de 60 años, creatinina sérica de 1 mg/dL, con peso de 65kg y una estatura de 1,65 m. Los medicamentos con precios regulados, el costo fue tomado de la circular 13 de 2022 (10), la cual establece el listado de los medicamentos sujetos a régimen de control directo de precios, fijando un precio máximo de venta por unidad de regulación del medicamento. Para el caso de los medicamentos no regulados se obtuvo el precio del Sistema Colombiano de Información de Precios (SISMED) del año 2023 (11), utilizando el precio de venta final. Asimismo, los precios de los dispositivos médicos y los derechos de sala fueron extraídos del (ISS) 2001 manual tarifario del Instituto de Seguridad social (8), con el ajuste del 30%, estos datos fueron seleccionados para un alcance nacional siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica colombiana para

evaluaciones económicas (12). Los costos fueron convertidos de \$COP a \$USD de acuerdo a la tasa de cambio representativa del mercado colombiano, que para el 2023 que fue de \$4,641.00 pesos. Datos obtenidos del banco de la república para la fecha 27 de abril de 2023 (13). Se decidió realizar el costeo en USD con el fin de tener más agilidad en la comparación de otros estudios de costo efectividad reportados anteriormente, los cuales están en valores de USD.

Se realizó una búsqueda de literatura colombiana con el fin de encontrar los artículos en los que se realizaron estudios de costos de reacciones adversas a medicamentos (RAM), se tomó el costo medio reportado para el manejo de las diferentes (RAM) y se realizó un ajuste temporal de costos por medio de la fórmula de intereses compuestos, la cual nos permite determinar cuál es el estudio con mayor impacto económico según el perfil de seguridad de los estudios KeyNote189 (14) y CheckMate227 (15).

La población incluida en este análisis fue con base a los ensayos clínicos KeyNote189 (14) y CheckMate227 (15) de los cuales se tuvo en cuenta específicamente la población de pacientes con cáncer de pulmón no escamocelular de célula no pequeña con PDL1 >50%, 132 pacientes los cuales representan el 32.2% de la población del estudio incluida en KeyNote189 y 205 pacientes que representan 35.2% de la población de estudio en CheckMate227. Poblaciones que fueron seleccionadas con criterios de inclusión y exclusión similares, de acuerdo a lo informado en cada uno de los estudios. Estos criterios de selección se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión de la población de estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes con CPCNP no escamoso metastásico estadio IV histológicamente confirmado.	Pacientes con metástasis activas en el SNC.
Pacientes sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.	Pacientes con enfermedades autoinmunes activas.

Pacientes sin mutaciones tumorales positivas de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o linfoma anaplásico quinasa (ALK).	Pacientes con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis previa que precisara tratamiento e infección activa.
Pacientes con mutaciones conocidas de EGFR sensibles a la terapia inhibidora dirigida disponible.	Pacientes con tratamiento previo con corticoides sistémicos.
Pacientes con estado funcional ≤ 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).	Pacientes que recibieron tratamiento previo con algún fármaco frente PD-1, PD-L1/PD-L2.

Las alternativas consideradas en este análisis fueron KeyNote189 (14) terapia combinada entre medicamentos biológicos y de síntesis química (pembrolizumab + pemetrexed + platino) aprobado en Colombia para el tratamiento de cáncer de pulmón y el esquema CheckMate227 (15) basado en tratamiento biológico (nivolumab + ipilimumab) aun no aprobado en Colombia.

Se seleccionó el modelo de supervivencia particionado, con el fin de estimar las probabilidades de transición dada la información de cada uno de los estudios, modelo que se ha utilizado en la evaluación de intervenciones relacionadas con desenlaces relativos a la esperanza de vida, como es el caso de los principales cánceres metastásicos, estos son similares a los modelos de transición de estados, sin embargo difieren en la forma en que la proporción de pacientes en un tiempo determinado se distribuyen entre los estados comprendidos por el modelo, dado el uso de las distribuciones(16)

Para su desarrollo se aplicaron funciones de supervivencia paramétrica a través de herramientas analíticas que permiten la estimación de los resultados clínicos previamente obtenidos en los ensayos clínicos, representados en el análisis de supervivencia Kaplan Meier. Haciendo uso de WebPlotDigitizer se lograron obtener las coordenadas directamente de cada uno de las curvas de

supervivencia para las poblaciones con PDL1 > 50%, para validar la exactitud de la reproducción de los datos se usó el estadístico de error medio absoluto en el software R program una vez se verifica la robustez de la información, son usadas las librerías survival y flexsurv, las cuales representan las posibles distribuciones que reproducen la información en forma paramétrica, para seleccionar la distribución más representativa de los resultados de los ensayos clínicos, lo cual se realiza por medio de la comparación de los criterios bayesianos, Akeike y la inspección visual de la representación gráfica de la información, los resultados son presentados en la tabla 2, se utiliza el mismo horizonte temporal en el que se llevó a cabo los ensayo clínico más corto, siendo este de treinta meses para KeyNote189, este tiempo es establecido no solo por ser el periodo en el que transcurrieron los ensayos clínicos sino también por ser el tiempo en el que se pueden apreciar diferencias en los resultados clínicos y de costos, entre los dos tratamientos objeto de análisis. Dado que la evaluación se realiza con un horizonte temporal que sobrepasa los 12 meses, de acuerdo a la evidencia, se utiliza una tasa de descuento del 5%.

Tabla 2. Método paramétrico de supervivencia

Variable	Distribución utilizada	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución	Fuente
Supervivencia global KeyNote189	Exponencial	La adaptación más representativa del Kaplan meier para la población >50% para KeyNote189	Rate = 0.025	Reporte de supervivencia Kaplan Meier para la población >50% para KeyNote189
Supervivencia libre de progresión KeyNote189	Exponencial	La adaptación más representativa del Kaplan meier para	Rate = 0.053	Reporte de supervivencia Kaplan Meier para la

		la población >50% para KeyNote189		población >50% para KeyNote189
Supervivencia global CheckMate227	Exponencial	La adaptación más representativa del Kaplan meir para la población >50% para CheckMate227	Rate = 0.03	Reporte de supervivencia Kaplan Meier para la población >50% para CheckMate227
Supervivencia libre de progresión CheckMate227	Log logística	La adaptación más representativa del Kaplan meir para la población >50% para CM227	Shape=0.86 Scale=7.64	Reporte de supervivencia Kaplan Meier para la población >50% para CheckMate227

Se realizó el análisis desde la perspectiva de un tercer pagador (EPS, Empresa Promotora de Salud) en el análisis se incluyeron los costos de derechos de sala e insumos necesarios para cada administración de los tratamientos, los costos de los medicamentos que intervienen en cada ciclo de tratamiento. Para calcular los costos se tuvieron en cuenta los ciclos de cada uno de los esquemas:

Como desenlace en salud se tuvo en cuenta la supervivencia libre de progresión en unidad de meses, dadas las consideraciones que reporta la literatura para evaluar la efectividad en el modelo de supervivencia particionado para los diferentes tipos de cáncer, que podrían abordarse de esta manera para la correspondiente evaluación económica, siendo una medida relevante tratándose de intervenciones que afectan la expectativa de vida.

En el análisis de sensibilidad se varían los criterios que definen cada una de las distribuciones que mejor se adaptan para representar los datos propios de los Kaplan Meier de cada uno de los de los ensayos clínicos, de acuerdo a sus respectivas desviaciones estándar, con lo que se busca identificar cómo la variación en la distribución afecta la distribución de los sujetos de estudio en cada estado: supervivencia libre de progresión, supervivencia con progresión y muerte.

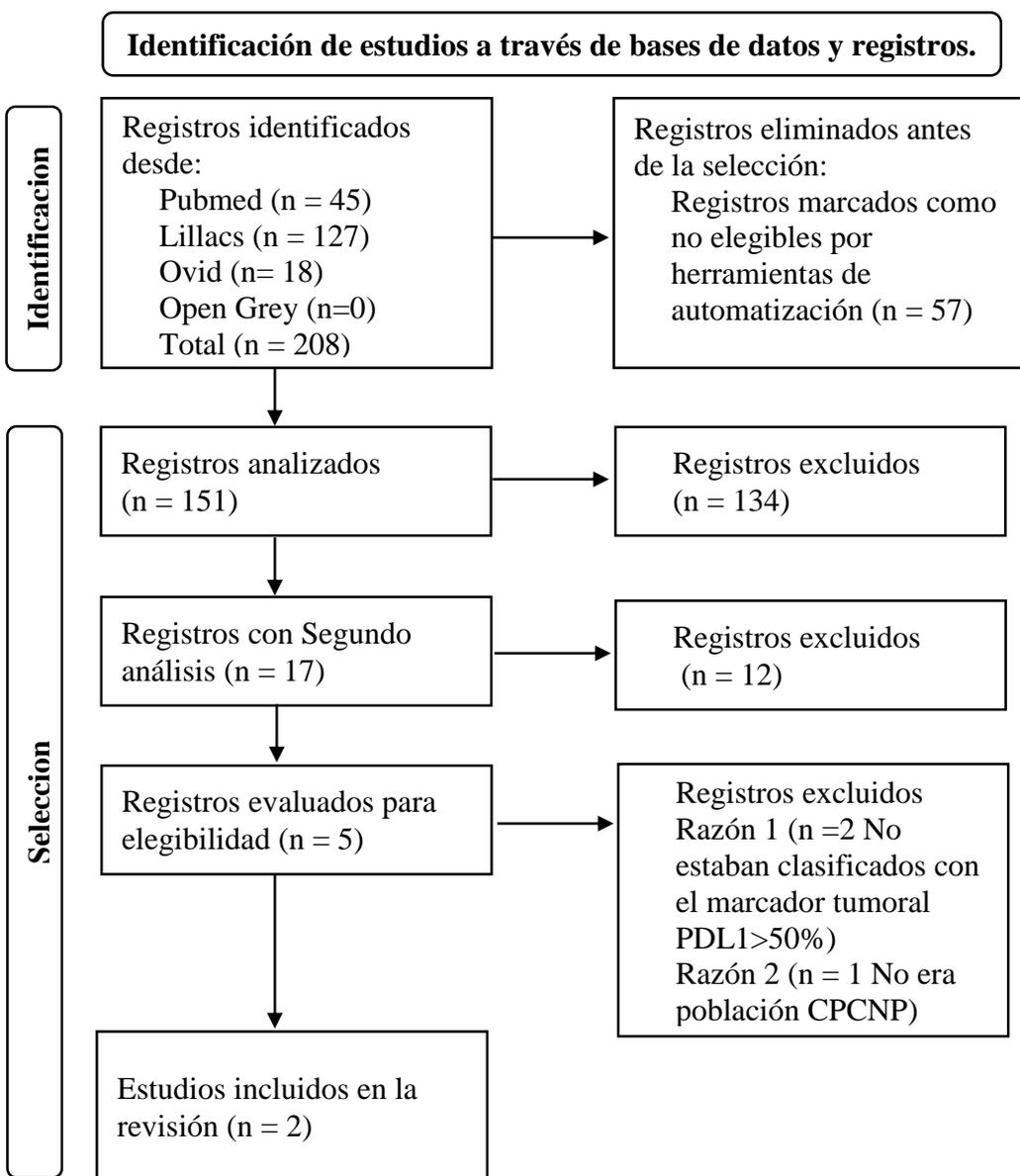
Para medir la efectividad se tuvo en cuenta el desenlace de la sobrevida libre de progresión del esquema de tratamiento con pembrolizumab/pemetrexed y platino comparada con ipilimumab/nivolumab, es decir el beneficio clínico, representando la morbimortalidad evitada con cada estrategia terapéutica, que tiene la limitación de no considerar la preferencia social para cada estado de salud, que se representa en los años de vida ganados por calidad (AVAC). El modelo de costo-efectividad se realizó de acuerdo a las consideraciones contenidas en el *Nice dsu technical support document 19* (16).

Esta investigación fue aprobada por el comité de investigaciones de la Universidad CES, se realizó con fuentes de datos secundarios de acceso público.

Resultados

La búsqueda sistemática dio como resultado 208 artículos encontrados en las diferentes revistas científicas, los resultados fueron llevados al software Rayyan (17) para automatizar la búsqueda de artículos repetidos y seleccionar los artículos más ajustados de acuerdo a la pregunta de investigación ¿Es costo-efectivo el tratamiento con pembrolizumab/pemetrexed/platino comparado con Ipilimumab/Nivolumab/ quimioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico no escamocelular de células no pequeñas PDL 1>50%, en Colombia?, la revisión se realizó por dos participantes para determinar según el título y resumen que artículos quedaban seleccionados, para realizar la investigación, en el caso en el que no se llegó a un consenso de elegibilidad de los artículos se buscó un tercer participante, con el fin de dar una segunda opinión. Finalmente se excluyeron los artículos que no especificaban la subpoblación de pacientes con CPCNP y marcador tumoral PDL 1>50%, quedando al final 2 artículos que fueron los que se tomaron como base para esta investigación. La descripción de la identificación de los artículos se describe en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama PRISMA con los resultados de la búsqueda.



De los dos estudios identificados, el estudio KeyNote 189, se realizó en el contexto ambulatorio con 616 pacientes con una edad promedio de 65 años, él estudió encontró que los pacientes que fueron tratados con el esquema de tratamiento de pembrolizumab, pemetrexed y platino dio mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión comparado con el esquema de tratamiento pemetrexed y platino; mientras que el estudio Check Mate 227, se realizó con una muestra de 2,876 pacientes con una edad promedio de 65 años, en el contexto ambulatorio dando como resultado que el esquema de tratamiento basado en nivolumab e ipilimumab dio mejores resultados en términos de sobrevida libre de progresión comparado con el esquema de tratamiento basado en quimioterapia, las características de los estudios se describen en la tabla 3.

Tabla 3 Características de los estudios incluidos

Estudio	Autores/Año	Participantes	Tipo participantes	Edad/Sexo	Características	Resultados
KEYNOTE 189	L. Gandhi 2018	616	Ambulatorio	65 años/ Ambos	Estudio de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Supervivencia global a 12 meses fue del 69,2 % en el grupo de pembrolizumab frente al 49,4 % en el grupo de placebo
Check Mate 227	Matthew D. 2019	2,876	Ambulatorio	65 años/ Ambos	Estudio fase temprana en el que participaron pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas	Supervivencia global fue de 17,1 meses con nivolumab más ipilimumab y 14,9 meses con quimioterapia

Para la estimación de los costos de medicamentos, se basó en la dosis reportada en KeyNote189, donde se administró el medicamento con una frecuencia de cada 21 días, en los primeros 4 ciclos el esquema estaba compuesto por Pembrolizumab 200 mg, Pemetrexed 500 mg/m², carboplatino AUC 5 mg/ml/min y la premedicación asociada, el resto de los ciclos hasta alcanzar el mes 30 se administraron con Pembrolizumab 200 mg y Pemetrexed 500 mg/m² con su premedicación asociada (Tabla 4).

Tabla 4. Costo de medicamentos keynote 189

Nombre	Dosis (mg administración)	Valor mg dosis US	Valor promedio anual US	Valor máximo dosis US
Pembrolizumab	200	\$ 5.680,6	\$ 5.680,6	\$ 5.680,6
Pemetrexed	865	\$ 1.598,2	\$ 1.598,2	\$ 1.598,2
Carboplatino	486.1	\$ 26,2	\$ 31,2	\$ 36,3
Dexametasona	12	\$ 1,4	\$ 1,6	\$ 1,8
Ondansetron	8	\$ 1,5	\$ 2,0	\$ 2,6
Hidroxicina	50	\$ 2,2	\$ 4,5	\$ 6,7
Total		\$ 7,309.9	\$ 7,318.0	\$ 7,309.9

Para el caso de nivolumab e ipilimumab se basó en las dosis del estudio CheckMate227: donde se administró nivolumab 3 mg / kg cada dos semanas y dosis bajas de ipilimumab (1 mg / kg) cada seis semanas, hasta alcanzar 30 meses (Tabla 5).

Tabla 5. Costo medicamento checkmate 227.

Nombre	Dosis (mg administración)	Valor mg dosis US	Valor promedio anual US	Valor máximo dosis US
Nivolumab	195	\$ 2,465.5	\$ 2,465.5	\$ 2,465.5
Ipilimumab	65	\$ 6,471.2	\$ 6,471.2	\$ 6,471.2
Total		\$ 8,936.8	\$ 8,936.8	\$ 8,936.8

Se realizó búsqueda de literatura de los diferentes estudios recolectando información asociada a las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), con el fin de evaluar el perfil de seguridad de los dos protocolos, el objetivo fue encontrar estudios de costos en Colombia sobre las RAM más comunes según los reportes de los estudios, solo se tomaron las RAM con nivel de toxicidad grado 3-4-5 según el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (9). En los estudios

encontrados se tomó el costo medio reportado para el manejo de las diferentes (RAM) y se realizó un ajuste temporal de costos por medio de la fórmula de intereses compuestos, el cual nos permite determinar cuál es el estudio con mayor impacto económico según el perfil de seguridad, en este caso el estudio CheckMate227 mostro un desenlace favorable, solo presento RAM asociadas a náuseas y diarrea en menor porcentaje que el estudio KeyNote 189, el cual mostro un resultado desfavorable presentando RAM asociadas a náuseas y diarrea en mayor porcentaje que el estudio CheckMate227, además de estas RAM presento otras reacciones asociadas a neutropenia, vómito y trombocitopenia, siendo estos 3 las RAM con mayor costo medio de tratamiento. Los resultados se describen en la tabla 6.

Tabla 6 costo (US) de eventos adversos 3-4-5. CTCAE (9)							
Evento adverso	Costo medio 2023	KN189		CM227		Referencia	Año
		Resultado RAM	Costo	Resultado RAM	Costo		
Nauseas	\$ 190,3	3,5%	\$ 6,7	0,5%	\$ 1,0	(18)	2016
Diarrea	\$ 26,9	5,20%	\$ 1,4	1,70%	\$ 0,5	(19)	2016
Neutropenia	\$ 782,1	15,80%	\$ 123,6	0%	\$ -	(20)	2019
Vomito	\$ 260,2	3,70%	\$ 9,6	NR	NR	(21)	2015
Trombocitopenia	\$ 697,4	7,90%	\$ 55,1	NR	NR	(22)	2012
Total			\$ 196	TOTAL	\$ 1,4		

En los Gráficos 1 y 2 se representan los resultados de la modelación lograda a partir de la curva de supervivencia Kaplan meier, para la población con PDL1 >50% para el estudio KeyNote 189 y CheckMate227 respectivamente, de tal forma que el área bajo la curva de la línea azul representa la supervivencia libre de progresión, para la población del estudio, que representa la efectividad clínica en la que nos basamos para realizar el análisis de costo efectividad, mientras que el área que se encuentra por debajo de la línea roja representa la sobrevida global de la población del estudio, el área que se encuentra por encima de la línea roja, a su vez representa la población que fallece. De tal manera que hay tres estados en los que transita la población en función del tiempo y la distribución.

Grafico 1 Modelo de supervivencia particionado esquema KEYNOTE 189

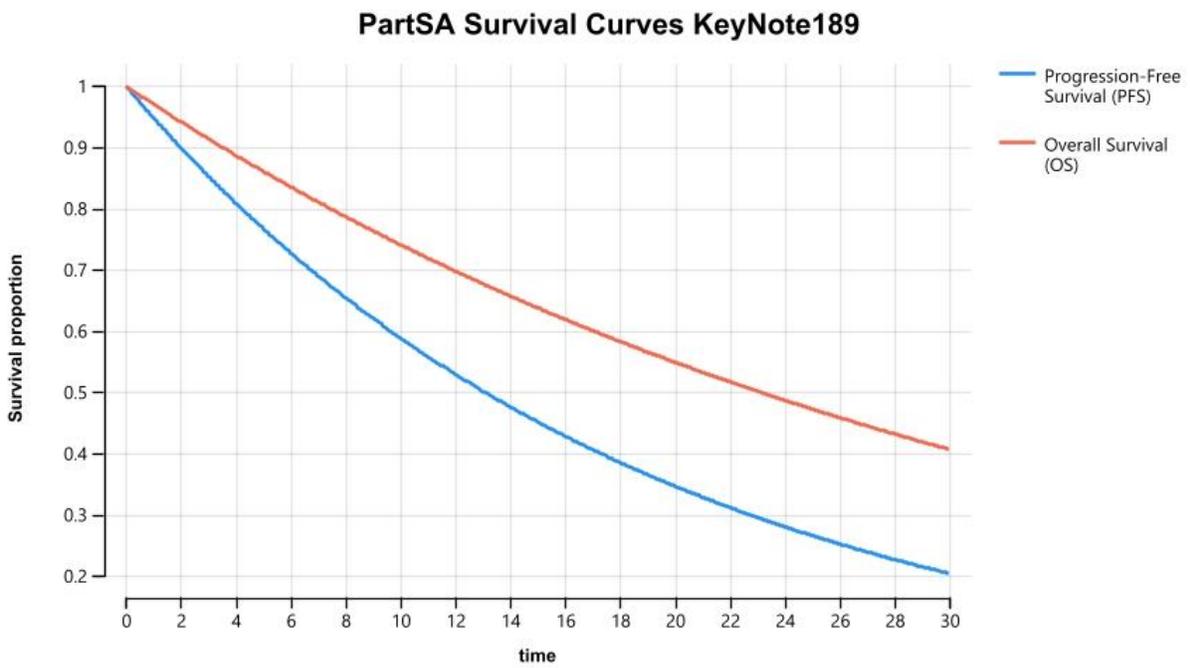
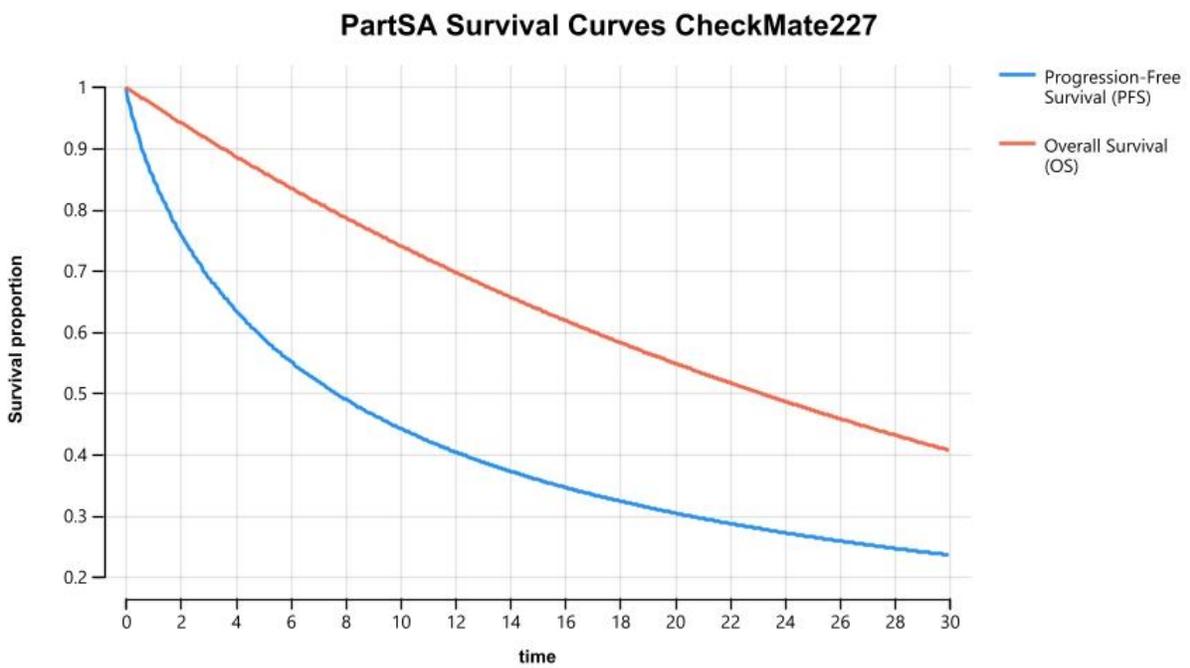


Grafico 2 Modelo de supervivencia particionado esquema CM 227



En los gráficos 3, 4, 5 y 6 se puede observar la reconstrucción que se obtuvo de la curva de supervivencia Kaplan meier, acompañado de la representación de la distribución que mejor se ajustó a los datos, para su representación paramétrica, esto tanto para la sobrevida global como para la sobrevida libre de progresión para los dos estudios seleccionados. Lo anterior de acuerdo a la revisión de los criterios bayesianos, akaike e inspección visual en el software R.

Grafico 3. Comparación de los kaplan meier y método paramétrico seleccionado para la sobrevida global para KeyNote189

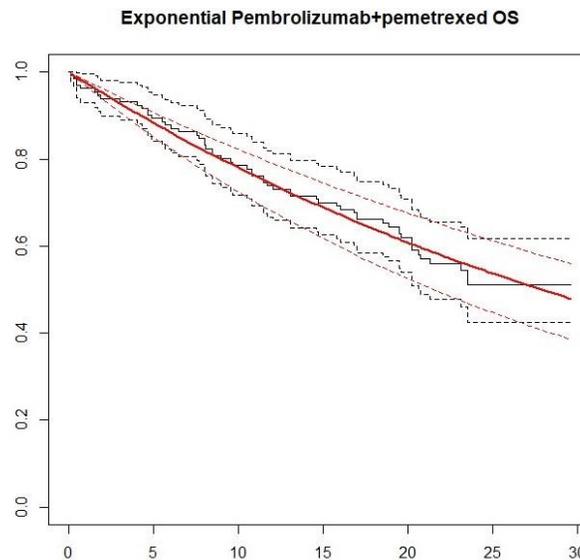


Grafico 4. Comparación de los kaplan meier y el método paramétrico seleccionado para la sobrevida libre de progresión para pembrolizumab y pemetrexed para KeyNote189

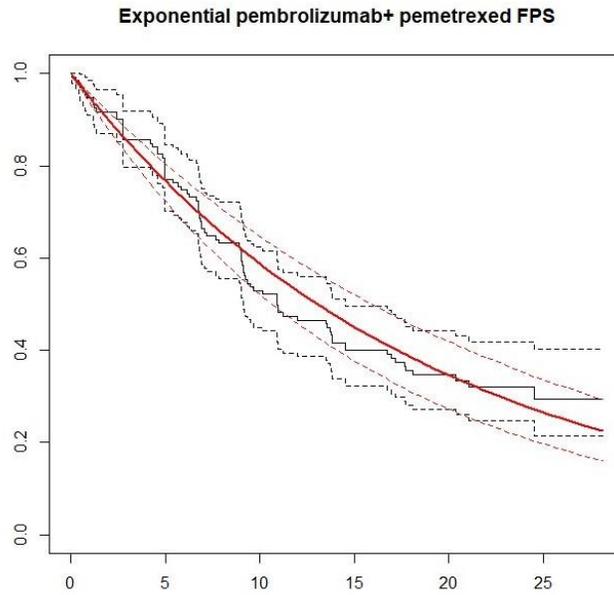


Grafico 5. Comparación de los kaplan meier y el método paramétrico seleccionado para la sobrevida global para nivolumab y ipilimumab CheckMate227

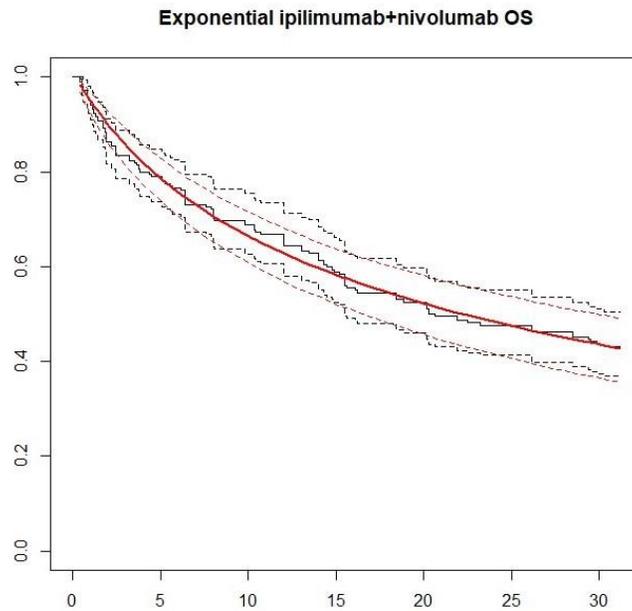
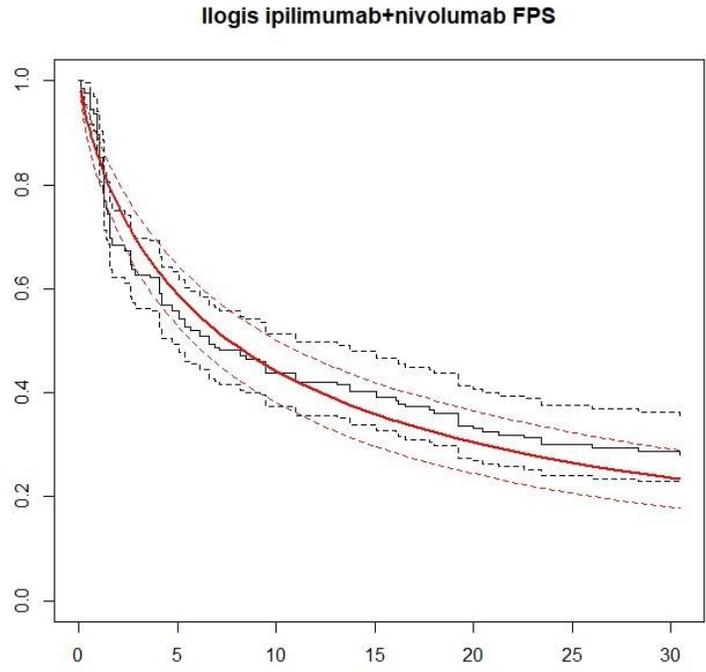


Grafico 6. Comparación de los kaplan meier y el metodo paramétrico seleccionado para la sobrevida libre de progresión para Nivolumab y Ipilimumab CheckMate227



De acuerdo al caso base, el tratamiento de cáncer de célula no pequeña no escamocelular para la población con PDL1>50% con tratamiento con pembrolizumab + pemetrexed genera un costo de \$ 314,939 US por cada paciente que estuvo libre de progresión durante todo el tiempo del análisis, con una efectividad de 9.3606 meses. Para el esquema de tratamiento basado en ipilimumab/nivolumab tiene un valor esperado de \$ 206,763 US por cada paciente que estuvo libre de progresión durante el todo el tiempo del análisis y una efectividad de 7.7067 meses. Con estos resultados la efectividad incremental de 1.6539 no representa una diferencia significativa para el paciente, pero si un aumento considerable en el costo del tratamiento. El esquema de tratamiento con pembrolizumab/pemetrexed y platino no es costos efectivo comparado con el esquema de tratamiento con ipilimumab + nivolumab bajo el escenario del umbral establecido para Colombia (Tabla 7)

Tabla 7. Resultados de costoefectividad

Esquema	Costo US	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo efectividad incremental	BMN
CM227	\$ 206,763		7.7067			-\$ 159,807
KN189	\$ 314,939	\$ 108,175	9.3606	1.6539	\$ 65,405	-\$ 257,905

En el grafico 7 se observa que la estrategia de intervención basada en el esquema de tratamiento KN 189 (pembrolizumab/pemetrexed y platino) no es costoefectiva comparada con el esquema de tratamiento basado en CM227 (ipilimumab/nivolumab), de acuerdo al umbral para Colombia considerado como el PIB percapita (12) y a pesar de realizar el análisis con 3 PIB per cápita de acuerdo a lo indicado por el manual de evaluaciones economicas del IETS para Colombia, los resultados permanecen sin cambio (Grafico 8)

Gráfico 7. Costo efectividad producto interno bruto (PIB)

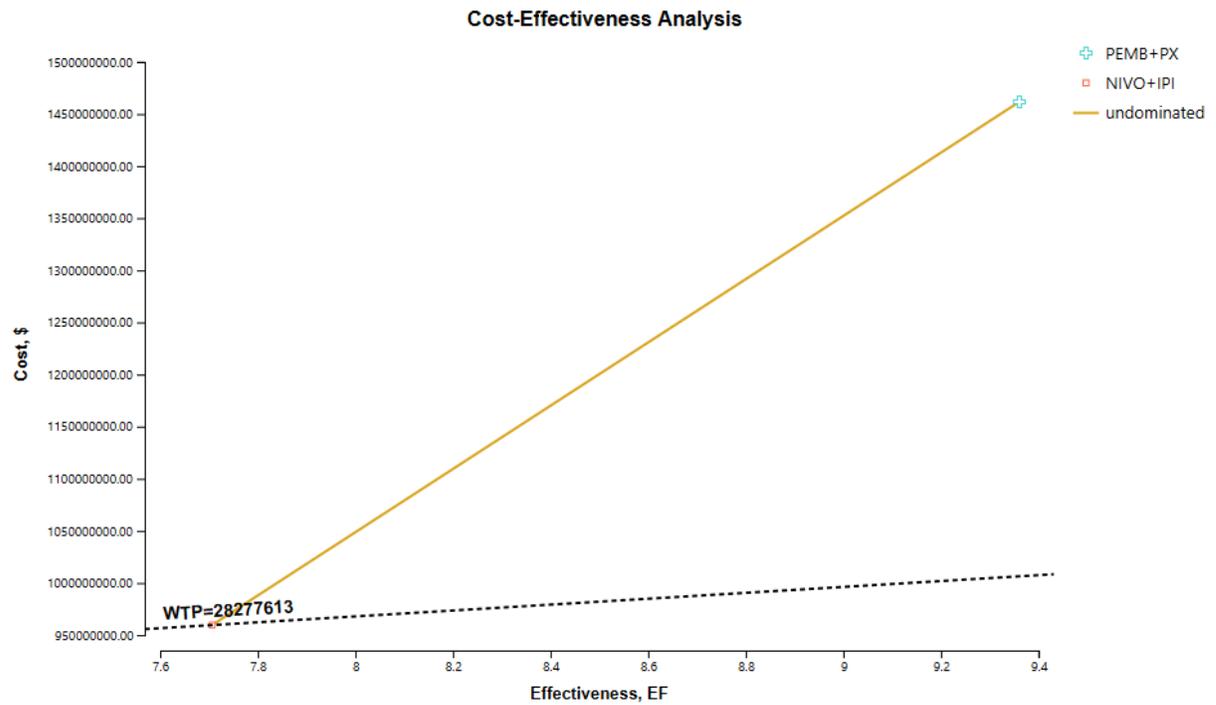
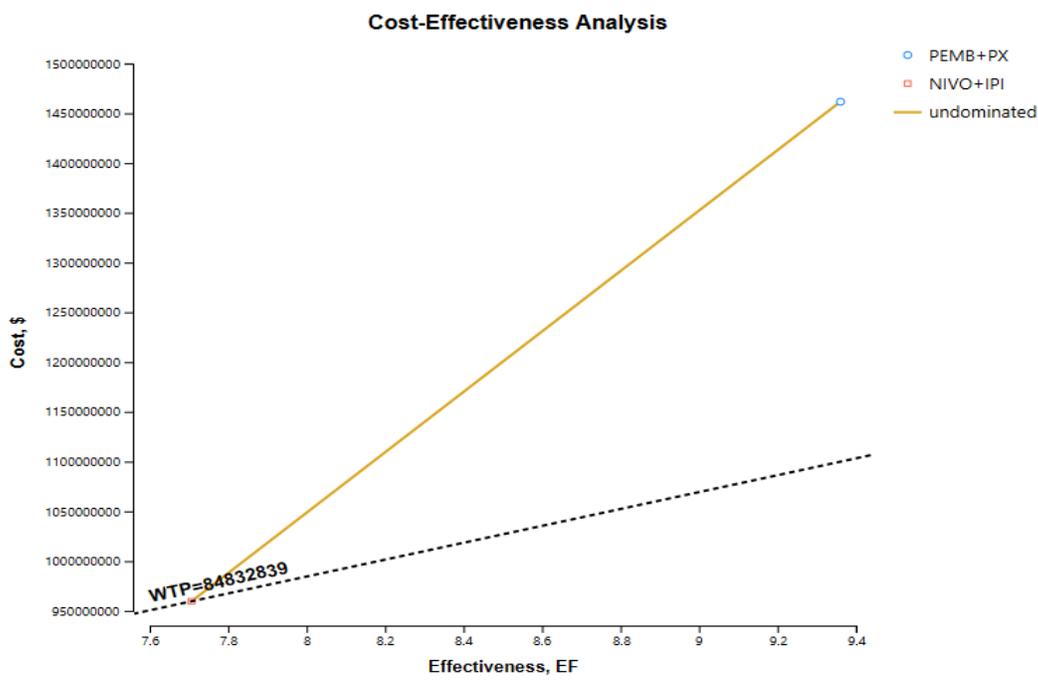


Gráfico 8. Costo efectividad con el producto interno bruto x 3 (PIB)



Se realizaron 2 análisis de sensibilidad univariados, teniendo en cuenta la tasa de descuento y la supervivencia libre de progresión resultado del método paramétrico, considerando que son dos variables que podrían afectar con su variabilidad y así modificar los resultados del modelo, de acuerdo a los escenarios que se planteen. Con el fin de considerar los diferentes escenarios posibles y determinar si el ICER arrojado por el modelo aun con los cambios estimados se modificaba, se realizó las variaciones de la tasa de descuento de acuerdo a lo estipulado por el manual de evaluaciones económicas del IETS (12) y se encontró que la estrategia de tratamiento con el esquema de tratamiento con la estrategia del tratamiento con pembrolizumab/pemetrexed y platino según el resultado del modelo no es la estrategia costoefectiva y el resultado no cambia, lo cual se evidencia en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Análisis sensibilidad tasa de descuento.

Sin tasa de descuento					
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad
CM227	\$ 211,543		12.5612		
KN189	\$ 322,682	\$ 11,113	15.0203	2.4591	45,193
Tasa de descuento de 3.5%					
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad
CM227	\$ 208,164		8.7605		
KN189	\$ 317,197	\$ 109,037	10.6102	1.8497	58,948
Tasa de descuento de 7%					
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad
CM227	\$ 204,961		6.6281		
KN189	\$ 312,026	\$ 107,058	8.0658	1.4377	74,466
Tasa de descuento de 12%					
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad
CM227	\$ 2,006,783		4.9162		
KN189	\$ 305,093	\$ 104,413	5.9713	1.0551	98,964

Tabla 9. Análisis de sensibilidad las distribuciones de las curvas de supervivencia paramétrica

Variación distribución de FPS KN189 Rate = 0.045						
Variación distribución de FPS CM227 = 6.0						
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón costoefectividad	BMN
CM227	\$203,120		7.0176			-\$160,362
KN189	\$316,190	\$113,069	10.0226	3.0050	\$37,627	-\$255,123
Variación distribución de FPS KN189 Rate = 0.040						
Variación distribución de FPS CM227 = 5.0						
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón costoefectividad	BMN
CM227	\$199,967		6.5094			-\$160,306
KN189	\$316,976	\$117,008	10.4776	3.9682	\$29,486	-\$253,135
Variación distribución de FPS KN189 Rate = 0.035						
Variación distribución de FPS CM227 = 4.5						
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón costoefectividad	BMN
CM227	\$197,975		6.2220			-\$160,065
KN189	\$317,763	\$119,788	10.9683	4.7463	\$25,238	-\$250,934
Variación distribución de FPS KN189 Rate = 0.031						
Variación distribución de FPS CM227 = 4.0						
Tecnología	Costo US	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón costoefectividad	BMN
CM227	\$195,595		5.9070			-\$159,603
KN189	\$318,396	\$122,800	11.3887	5.4817	\$22,401	-\$249,004

De los resultados obtenidos para la variación en las distribuciones de supervivencia libre de progresión para las dos estrategias, se determinó que la estrategia con el tratamiento de pembrolizumab, pemetrexed y platino fue la estrategia dominada, se realizaron variaciones en pro de aumentar la población con supervivencia libre de progresión para estos datos, tal como lo muestra el , gráfico 9, mientras que para la estrategia dominante se generaron variaciones en pro de disminuir la población libre de progresión y aun ante estos escenarios se encontró que la estrategia dominante es la del tratamiento de nivolumab e ipilimumab, grafico 10.

Gráfico 9. Análisis de sensibilidad distribución de supervivencia libre de progresión

KN189

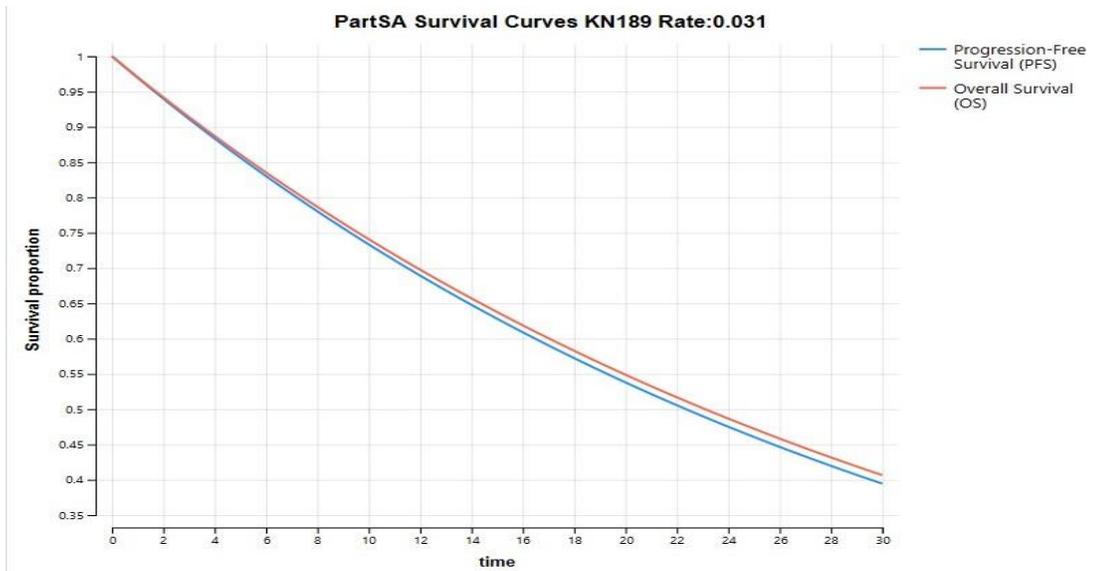
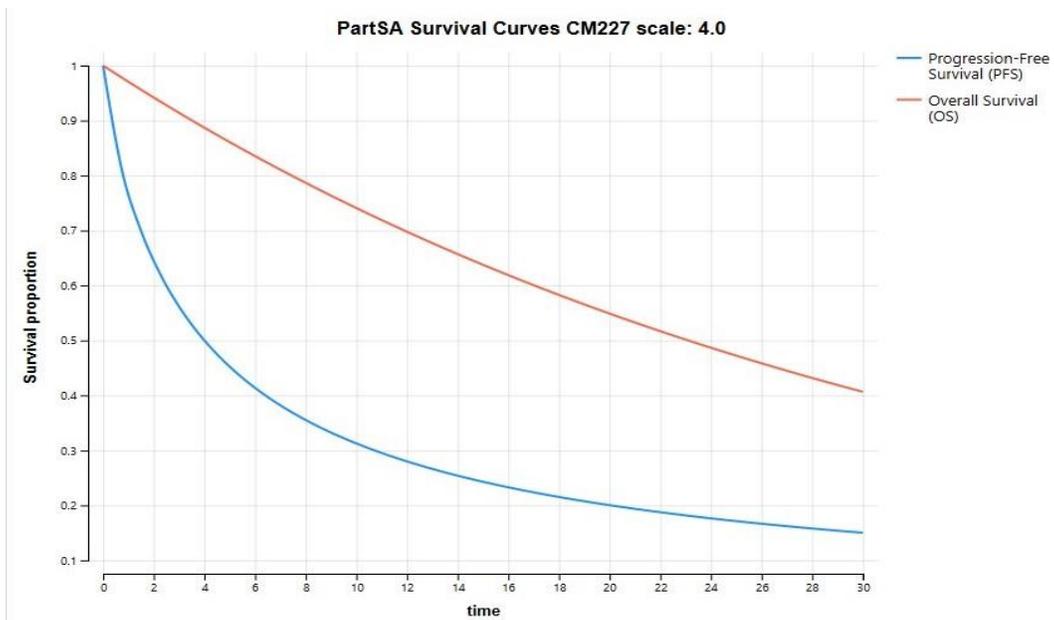


Gráfico 10. Análisis de sensibilidad distribución de supervivencia libre de progresión

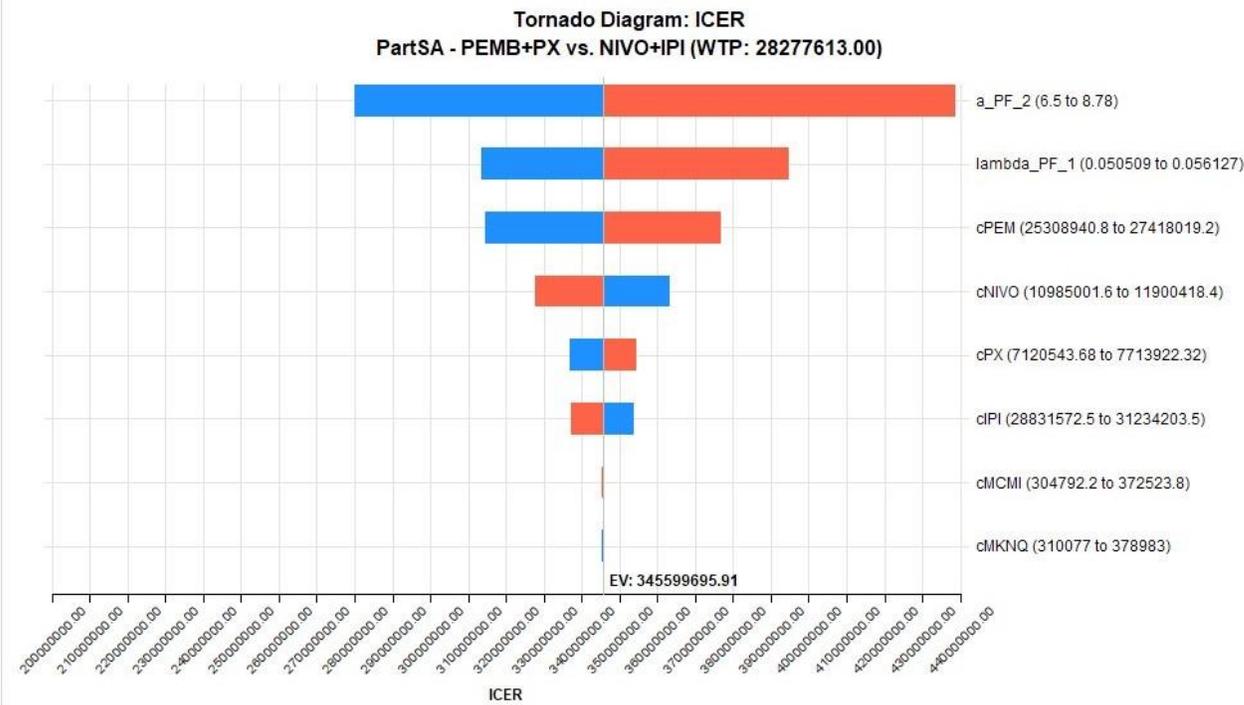
CM227



De acuerdo a los resultados del análisis de sensibilidad determinístico (gráfico 11), los parámetros que más influencia tienen en la razón de costo efectividad son los cambios en la distribución de la supervivencia libre de progresión, seguido de los costos de los

anticuerpos monoclonales, mientras que los costos médicos asociados como los derechos de sala y la premedicación no implican mayor impacto en la razón de costo efectividad incremental.

Gráfico 11. Resultados análisis de sensibilidad determinístico, gráfico de tornado



Discusión

Este estudio evaluó la costo-efectividad del tratamiento de pembrolizumab, pemetrexed y platino frente a nivolumab e ipilimumab, se encontró el tratamiento de intervención no es costoefectivo versus el comparador para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamocelular para una subpoblación PDL1 > 50 %, son costoefectivas según el actual umbral de costo para Colombia, teniendo en cuenta que el análisis se realizó bajo la perspectiva un tercer pagador, sin embargo, con el resultado de la comparación de las dos estrategias es posible relacionar que el tratamiento basado Pembrolizumab + Pemetrexed + Platino presenta menor costoefectividad con relación al tratamiento basado en el esquema de tratamiento de ipilimumab/nivolumab, teniendo en cuenta que la efectividad incremental del tratamiento.

A pesar de que no hay aún en la literatura estudios que realicen la comparación de las estrategias terapéuticas revisadas en este estudio, se evidenció que comparativamente en estudios de costoefectividad realizados de pembrolizumab vs. quimioterapia, en escenarios como los de países como China, en sus resultados no encontraron el tratamiento con pembrolizumab costoefectivo con un costo incremental de \$90,419 para la población de con PDL1>50% (23), mientras que para nivolumab+ ipilimumab vs. quimioterapia, la terapia con los anticuerpos monoclonales fue dominante con un ICER de \$59,773/AVAC, sin embargo similar a la situación que se presenta para el contexto Colombiano por la disposición a pagar, no es la estrategia terapéutica preferida (24). Así mismo en USA, se dieron resultados similares, donde se evidencia mayor eficacia de nivolumab+ipilimumab con 3.71 años de supervivencia comparado a 1.89 años de supervivencia del tratamiento con quimioterapia, sin embargo a un costo mayor de \$317,581, pero aceptable para su umbral, lo que lo hace la estrategia dominante ante el tratamiento con quimioterapia (25), y a su vez la estrategia con pembrolizumab resulta dominada dado que el pembrolizumab mostró un aumento de la expectativa de vida de 2.04 años comparado con 3.96 años de quimioterapia con un ICER de \$104,823/QALY (26) lo anterior, podría apoyar que los resultados de este estudio sean robustos para el escenario planteado para la perspectiva del prestador en Colombia.

A pesar de la variabilidad que se le asigne a la tasa de descuento para el costo y la efectividad clínica además de la variabilidad posible de las distribuciones con las que se generan las curvas paramétricas para cada tratamiento, el escenario que ofrece nivolumab + ipilimumab continúa

ofreciendo mejor costoefectividad. De manera que el tratamiento con Ipilimumab y Nivolumab mantiene su dominancia aún con las modificaciones plausibles de las diferentes variables del modelo, dentro de las que se tienen en cuenta la toma de rangos extremos de los criterios que definen las distribuciones de supervivencia paramétrica en el análisis de sensibilidad determinístico. La incertidumbre alrededor de los datos clínicos de sobrevida se basó en la información presentada en los Kaplan Meier. En lo que respecta a la incertidumbre de los costos en cuanto a las fuentes de información es mínima puesto que los datos fueron extraídos como se especifica en el manual evaluaciones económicas en Colombia, tanto para los medicamentos regulados, para los medicamentos no regulados, los insumos y derechos de sala.

El resultado de seguridad de los esquemas de tratamiento, demuestra que el tratamiento con el esquema de CheckMate 227 presenta menor porcentaje de aparición de eventos adversos relacionados con los medicamentos comparada con el esquema de tratamiento de KeyNote 189, estos costos fueron incluidos en el modelo de supervivencia particionado, con el fin de ampliar el panorama sobre las posibles variables que podrían influir de manera indirecta sobre los resultados de los esquemas de tratamiento comparados para determinar la costoefectividad.

De acuerdo a los resultados obtenidos y la evidencia encontrada en la literatura respecto a los resultados en otros contextos, podría generarse una discusión alrededor de la importancia que juega la disposición a pagar establecida, siendo un determinante importante a la hora de definir la costoefectividad de un tratamiento.

El hecho de poder realizar este tipo de análisis para Colombia, para una patología de alto costo como es el cáncer de pulmón no escamocelular de célula no pequeña, permite tener herramientas de juicio mucho más estructuradas y objetivas que brindan el argumento necesario para la toma de decisiones respecto a la forma en la que se deben destinar los recursos en salud frente a los avances científicos y tecnológicos que avanzan día a día, dando un lugar importante a las ciencias económicas dentro de la ruta en la toma de decisiones en salud, en pro de aprovechar de manera óptima los recursos y brindar las mejores alternativas terapéuticas a los pacientes.

Limitaciones:

- Teniendo en cuenta que el esquema usado en CheckMate227, no se encuentra aún aprobado por el INVIMA para Colombia los resultados aquí presentados permiten desarrollar el método de costoefectividad que se generó a través del modelo de sobrevida particionado. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los medicamentos nivolumab e ipilimumab si se encuentran aprobados por el INVIMA para el tratamiento para CPCNP, con la adición de dos ciclos de quimioterapia (27).
- Dado que los dos estudios comparados KeyNote189-CheckMate227 en los que se presenta la supervivencia con sus datos respectivos para supervivencia global y supervivencia libre de progresión, de acuerdo a las subpoblaciones en las que se dividieron los dos estudios PDL1 > 50%, PDL1 > 1-49% y PDL1 < 1%, tomando para el caso particular de Colombia la población PDL1 > 50%, para realizar el respectivo costeo desde la perspectiva del tercer pagador o EPS, bajo la consideración que en Colombia la primera opción de tratamiento es la monoterapia con anticuerpos monoclonales.
- los estudios KeyNote189-CheckMate227 realizan análisis independientes de cada estrategia de tratamiento. No hacen la comparación entre ellas. Dado que no hay un estudio de metaanálisis que haga la integración, hay riesgos de sesgos.

Conclusión: El análisis de cotoefectividad del estudio determinó que la estrategia basada en el tratamiento con pembrolizumab/pemetrexed y platino no es costosefectiva comparada con nivolumab e ipilimumab con una razón de costoefectividad (ICER) de \$ 65,405 US y un BMN de -\$ 257,905 US para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamocelular en la subpoblación PDL1 > 50%.

Referencias

1. Jha P, Peto R. Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. *N Engl J Med*. 2014 Jan 2;370(1):60–8.
2. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015 Feb 15;91(4):250–6.
4. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer - *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)00017-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)00017-9/fulltext)
5. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2022 Aug;17(8):953–60.
6. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud – CONETEC. Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado (irresecable o metastásico) sin tratamiento previo. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°03, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan 1;11(1):39–51.
8. Wordpress.com. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>
9. Nih. Common terminology criteria for adverse events V3.0 (ctcae) [Internet]. Handydex; 2006 [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/elect>.
10. Ruiz Gomez F, Lombana Villalba MX, Parra Beltrán CE. CIRCULAR NÚMERO 013 DE 2022 [Internet]. Bogotá, Colombia: Ministerio de salud; 2022 Jul p. 217. (COMISIÓN NACIONAL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS). Report No.: 13. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/cnpsdm-circular-13-de-2022.pdf>

11. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
13. Tasa Representativa del Mercado (TRM - Peso por dólar) | Banco de la República [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.banrep.gov.co/es/estadisticas/trm>
14. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
15. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2020–31.
16. Woods BS, Sideris E, Palmer SJ, Latimer N, Soares MFO. NICE DSU technical support document 19:: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. NICE Decision Support Unit; 2017. (Technical Support Document).
17. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2021 [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
18. Vera L, Cortés A, Estrada I, Meneses C, Serrano S, Camacho J. Análisis de costoefectividad de ondansetrón, alizaprida, domperidona, granisetron, aprepitant, propofol, dexametasona, dimenhidrinato, metoclopramida y haloperidol para la profilaxis y/o tratamiento de pacientes con náusea y vómito en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
19. Mejía A, Atehortua SC, Sierra JM, Mejía ME, Ramírez C, Florez ID, et al. Costos de la rehidratación oral y nasogástrica comparadas con la rehidratación endovenosa en niños con diarrea en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2017 Feb;19(1):17–23.
20. Mauricio Lema, Beatriz Preciado, Diana Quiceno et al. Management Costs of Febrile Neutropenia in Oncology Patients in Colombia, 10 May 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-420517/v1>].
21. Atehortúa S, Flórez ID, Ceballos M, Granados C, Orozco LE, Mejía A. Análisis de costo efectividad de ondansetrón para el tratamiento del vómito en niños menores de cinco años con gastroenteritis en Colombia. *Value Health Reg Issues*. 2015 Dec;8:1–7.
22. D'HANE PAULINE MOLINA VERDUGO. RELACIÓN COSTO BENEFICIO DE TRANSFUSION DE PLAQUETAS ESTANDAR VERSUS PLAQUETAS POR AFERESIS EN EL BANCO DE SANGRE DE LA CLINICA COLSANITAS S.A [Internet]. [BOGOTA D.C, Colombia]: UNIVERSIDAD DEL ROSARIO; 2012. Available from:

<https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/352f475d-c48f-42be-942e-3f88f5308f3f/content>

23. Jiang Y, Wang X. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer in China. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2022 May;29(3):139–44.
24. Courtney PT, Yip AT, Cherry DR, Salans MA, Kumar A, Murphy JD. Cost-effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e218787.
25. Polyzoi M, Sandhu H, Maervoet J, Yuan Y, Chaudhary MA, Varol N, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy alone for first-line treatment of stage IV or recurrent non-small cell lung cancer in the United States. *J Med Econ.* 2022;25(1):660–8.
26. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *J Med Econ.* 2018 Dec;21(12):1191–205.
- 2.7 Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2023];22(2):198–211. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/>