



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA
DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

INFORMES DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE USO DE RECURSOS

Guía de Práctica Clínica Cáncer Renal

COSTOS:

Uno de los dominios a considerar para formular una recomendación en Guías de Práctica Clínica con la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) es el uso de recursos financieros, los cuales se deben evaluar analizando la capacidad de oferta en la red asistencial y los costos requeridos para implementar la recomendación¹.

Las posibles respuestas a este dominio son: costos extensos, costos moderados, costos y ahorros pequeños, ahorros moderados, ahorros extensos, varía y no lo sé. Cabe mencionar que este dominio hace alusión a los recursos adicionales o costos incrementales de la intervención evaluada respecto a su comparador.

La determinación de las distintas categorías de costos, se realizó desde la perspectiva del sistema público de salud chileno, utilizando la mediana de gasto por paciente anual en cada uno de los 85 problemas de salud GES para categorizar el gasto anual por paciente como costos/ahorros pequeños y costos/ahorros moderados², y la mediana de gasto anual de pacientes con cobertura de la ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) constituiría un límite para categorizar al gasto anual por paciente como costos/ahorros moderados y costos/ahorros extensos³.

¹ Ministerio de Salud de Chile. Manual Metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica. Gobierno de Chile. Santiago; 2014.

² Según Estudio Verificación de Costos GES 2018 este límite para costo moderado se encontraría entre los problemas de salud Depresión en mayores de 15 años y Trastorno bipolar en personas de 15 años y más.

³ Según información de ejecución presupuestaria del año 2018 de Ley Ricarte Soto generada por FONASA este límite para alto costo correspondería al costo anual paciente para Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

Costos:

- Si el costo por paciente anual incremental de una intervención respecto a su comparador es **inferior a \$ 689.880^{2,4}**, dicha intervención presenta **costos despreciables**.
- Si el **costo** por paciente anual incremental de una intervención respecto a su comparador es **igual o superior a \$ 689.880** y menor a **\$4.603.596³**, dicha intervención presenta **costos moderados**.
- Si el costo por paciente anual incremental de una intervención respecto a su comparador es **igual o superior a \$4.603.596**, dicha intervención presenta **costos extensos**.

Ahorros:

- Si el ahorro por paciente anual incremental de una intervención respecto a su comparador es **inferior a \$689.880**, dicha intervención presenta **ahorros despreciables**.
- Si el ahorro por paciente anual incremental de una intervención respecto a su comparador es **igual o superior a \$689.880** y menor a **\$4.603.596**, dicha intervención presenta **ahorros moderados**.
- Si el ahorro por paciente anual incremental de una intervención respecto a su comparador es **igual o superior a \$4.603.596**, dicha intervención presenta **ahorros extensos**.

COSTOS- EFECTIVIDAD:

Otro de los factores a considerar para formular una recomendación es la relación entre la efectividad y los costos de las intervenciones a evaluar.

BÚSQUEDA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Para determinar si la evidencia de costo-efectividad de las tecnologías sanitarias individualizadas en cada pregunta clínica era necesaria, se aplicaron los siguientes criterios en conjunto con el equipo de expertos:

- Mucha variabilidad en la práctica clínica.
- Incertidumbre relevante respecto a costo efectividad de intervenciones evaluadas.
- Cambio en práctica clínica acarrea altos beneficios en términos de salud.

El cambio en la práctica clínica puede tener un impacto relevante en costos y el presupuesto del sistema de salud.

La búsqueda consideró estudios de costo-efectividad y revisiones sistemáticas de evaluaciones de costo-efectividad en personas mayores de 15 años con cáncer renal. Se identificaron términos MESH y términos de texto libre asociados a la población, la intervención, el comparador y los posibles outcomes. La búsqueda consideró estudios publicados en inglés y español, en las siguientes bases de datos:

⁴ Todas las cifras expresadas en pesos del año 2019, utilizando el IPC del año 2019 reportado por el INE.

MEDLINE, EMBASE, BRISA y en el National Institute for health and Care Excellence (NICE). Ver detalle en Anexo 1 “Términos de Búsqueda y Resultados de la búsqueda”.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA SEGÚN PREGUNTA

PREGUNTA N° 1: En personas mayores de 15 años con cáncer renal metastásico ¿Se debe “usar combinación pembrolizumab+axitinib como primera línea de tratamiento” en comparación a “usar inhibidores de tirosín quinasa (sunitinib o pazopanib)”?

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
<p>Chen Jun, Hu Gaoyun. China (2019)</p> <p>Análisis de estudio fase 3, KEYNOTE-426, que demostró una supervivencia sin progresión significativa y una supervivencia global para pembrolizumab más axitinib en comparación con sunitinib, en el tratamiento de primera línea del carcinoma avanzado de células renales (aRCC).</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y Chino.</p> <p>- El ensayo KEYNOTE-426 no informó la curva de Kaplan-Meier para cada subgrupo, lo que no permitió ejecutar el modelo por completo para cada subgrupo.</p> <p>- Los riesgos de supervivencia en el modelo se estimaron basándose en datos de pacientes pseudoindividuales en lugar de datos de pacientes individuales reales.</p>	<p>Costo acumulado por paciente:</p> <p>- Pembrolizumab + Axitinib (PA), US\$178.725</p> <p>-Sunitinib (S) US\$87.693</p>	<p>-PA 4.184 QALYs</p> <p>-S: 2.534 QALYs</p>	<p>Razón de costo-efectividad incremental de PA comparado con S fue:</p> <p>55.185 USD/QALY</p>	<p>Análisis de sensibilidad unidimensional, es robusto con modelo determinístico, por lo que PA tiene un 10% de probabilidades de ser costo-efectivo (con umbral de pago US\$29.306 /QALY).</p>	<p>En el contexto del sistema de salud chino, el uso de esquemas de tratamiento en primera línea mediante Pembrolizumab + Axitinib, no resulta ser costo efectivo comparados con tratamiento mediante Sunitinib en carcinoma avanzado de células renales.</p> <p>Existen limitaciones que pueden influir en los resultados. Para acomodarlo a Chile se requiere hacer transferibilidad.</p>
<p>Bensimon A. et al. Estados Unidos (2020)</p> <p>Análisis mediante Estructura de modelo de supervivencia dividida, del estudio fase 3, KEYNOTE-426</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense.</p> <p>No se dispone de datos empíricos de supervivencia general (SG) a largo plazo para</p>	<p>Costos totales de por vida por paciente:</p> <p>- Pembrolizumab + Axitinib (PA) US\$514.731</p> <p>-Sunitinib (S) US\$253.789</p>	<p>-PA: 5.86 QALYs</p> <p>-S: 3.14 QALYs</p>	<p>Razón de costo-efectividad incremental de PA comparado con S fue:</p> <p>95.725 USD/QALY</p>	<p>Análisis de sensibilidad unidimensional, es robusto con modelo determinístico. En el subgrupo de riesgo intermedio / bajo, la probabilidad de costo/efectividad fue del 45,4% para PA y del 10,8% para sunitinib a un</p>	<p>En el contexto del sistema de salud Estadounidense, el uso de esquemas de tratamiento en primera línea mediante Pembrolizumab + Axitinib, sí resulta ser costo efectivo comparados con tratamiento mediante Sunitinib en carcinoma avanzado de células renales. Para un umbral de pago de US\$150.000.</p>

	pembrolizumab / axitinib; Existe una incertidumbre inherente al extrapolar la SG a largo plazo según los datos disponibles en los ensayos.				umbral de \$150.000 / QALY, o 54,9% y 6,2%, respectivamente, en un umbral de \$180.000 / QALY	Existen limitaciones que pueden influir en los resultados. Para acomodarlo a Chile se requiere hacer transferibilidad.
Ding D. et al. Estados Unidos (2021) Análisis de estudio fase 3, KEYNOTE-426	- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense. Una limitación inevitable fue el uso de una distribución de Weibull para proyectar consecuencias más allá del horizonte de vida del ensayo KEYNOTE-426. Debido a la falta de datos completos de calidad de vida para calcular los valores de utilidad, los autores corrigieron los valores de utilidad considerando los valores de desutilidad de los Efectos Adversos (EA), y solo se incluyeron EA de grado 3 y 4, lo que podría conducir a sobreestimaciones o subestimaciones de los valores de utilidad. Debido a la ausencia de ensayos comparativos, no se incluyeron otras estrategias competitivas, como pazopanib, un tratamiento más rentable que	Costo acumulado por paciente: - Pembrolizumab + Azitinib (PA), US\$522.796 -Sunitinib (S) US\$384.424	PA: 2.90 QALYs -S: 1.72 QALYs	Razón de costo-efectividad incremental de PA comparado con S fue: 148.676 USD/QALY	Análisis de sensibilidad unidimensional, es robusto con modelo determinístico. La probabilidad que PA sea costo-efectivo, en comparación con la de sunitinib, fue del 38,88% y del 53,65% con un umbral de disposición a pagar de US\$100.000 y US\$150.000 /QALY	En el contexto del sistema de salud Estadounidense, el uso de esquemas de tratamiento en primera línea mediante Pembrolizumab + Azitinib, sí resulta ser costo efectivo comparados con tratamiento mediante Sunitinib en carcinoma avanzado de células renales. Para un umbral de pago de US\$100.000 a US\$150.000. Existen limitaciones que pueden influir en los resultados. Para acomodarlo a Chile se requiere hacer transferibilidad.

	el que usa sunitinib. Este estudio basado en ensayos no pudo rastrear completamente el curso natural de la enfermedad en el mundo real.					
Engel Ayer Botrel T, Datz Abadi M, et al. Brasil (2021)	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y brasileño.</p> <p>- Estudio está enfocado en la comparación de esquemas de tratamiento, usando como outcome intermedio su efectividad comparada con sunitinib. Por este motivo, existe una falta de datos y enfoque que no permiten determinar con exactitud parámetros de costos y efectividad sobre los tratamientos</p>	<p>i) Petrolizumab + axitinib \$603.818 BRL</p> <p>ii) Sunitinib Valor no expuesto</p>	Información no disponible en el artículo	<p>1) Supervivencia</p> <p>i) NNT: 6</p> <p>ii) COPE: 3.773.865 BRL</p> <p>2)Supervivencia libre de progresión</p> <p>i) NNT: 6</p> <p>ii) COPE: 3.773.865 BRL</p>	No se realiza análisis de sensibilidad, al trabajarse directamente con resultados de fase 3. Dado que esta información corresponde a un número y tipo determinado de pacientes, resulta normal cuestionar la posibilidad de extrapolar estos resultados a un número mayor de pacientes y a otros contextos.	Dado el tipo de estudio, en este estudio sólo se puede concluir que el tratamiento de petrolizumab + axitinib en comparación con el de sunitinib tiene un NNT de 6 y un costo de 3.773.865 BRL tanto para supervivencia como para supervivencia libre de progresión. Estos datos pueden no ser extrapolables al contexto chileno dada la falta de un estudio de transferabilidad
Zhu et al. Estados Unidos. (2020)	<p>Para pembrolizumab más axitinib se asume la misma utilidad de los tratamientos inhibidores inmunológicos, dado que no se encontraron.</p> <p>Se consideraron costos publicados en otros estudios, por lo que puede que no represente el costo real.</p> <p>La sobrevida a largo plazo con pembrolizumab y axitinib se infirió de un ensayo clínico.</p>	<p>Costo incremental de Pembrolizumab + axitinib vs Sunitinib</p> <p>USD 401,559</p>	<p>Efectividad incremental de Pembrolizumab + axitinib vs Sunitinib</p> <p>1,61 QALYs</p>	ICER USD 249.704/QALY	Se realiza análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico	<p>Baja posibilidad de transferir los resultados al contexto nacional, dada la limitación de datos de utilidad y costos que presenta el estudio puede que no refleje resultados reales.</p> <p>Además puede haber una variación de precios de los tratamientos con Chile.</p>
Yingjie et al., China	Entre las principales	a)Costo marginal	Efectos		Los resultados son sensibles o	El estudio cuenta con un desarrollo

<p>(2020) La población son personas mayores de 18 años con cáncer renal avanzado, seleccionada de meta-análisis de diversos estudios. Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores positivos y negativos.</p> <p>Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores positivos.</p> <p>Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores negativos</p>	<p>limitaciones se menciona los datos de orígenes externos de meta_analisis. No se conoce claramente la forma incorporar las distintas fuentes de información (aunque se entrega en documento suplementario las estrategias de búsqueda ya sea de inclusión o exclusión, no es suficiente). La comparación de varias estrategias en general puede ser una herramienta a considerar, pero la forma de reportarlo no es beneficiosa porque en el análisis o en el tratamiento de los datos no se puede saber si hay mayor interés de un esquema por sobre otro. Además, no se estudian subgrupos de población como la edad entre otras variables de riesgo de cáncer renal. Otra limitante es la falta de información descriptiva de los resultados entregados en los suplementos al artículo dado que aparecen ICERs bajos el umbral cuando se reportan desde la perspectiva de salud del Reino Unido o China. Finalmente, como se mencionó es una limitante la no claridad en el tratamiento de la información dado que los datos clínicos, costos y</p>	<p>Población general pembrolizumab más axitinib: US\$ 238.651</p> <p>b) Costo marginal Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores positivos y negativos: pembrolizumab más axitinib: US\$</p> <p>c)Costo medio Población general Sunitinib US\$291.572 pembrolizumab más axitinib US\$ 530.223</p> <p>Población con PD-L1 (ligando de muerte programada) tumores positivos Sunitinib US\$ 262.152 pembrolizumab más axitinib US\$ 501.747</p> <p>d)Costo medio Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores negativos Sunitinib US\$309.256 pembrolizumab más axitinib US\$521.157</p>	<p>a) Población general (marginal) 1,19 QALY</p> <p>b) Población general: Sunitinib: 2,59 pembrolizumab más axitinib: 3,77</p> <p>c)Costo medio Población general Sunitinib US\$291.572 pembrolizumab más axitinib US\$ 530.223</p> <p>Costo medio Población con PD-L1 (ligando de muerte programada) tumores positivos Sunitinib 2,27 pembrolizumab más axitinib 3,47</p> <p>d)Costo medio Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores negativos Sunitinib 2,78 pembrolizumab más axitinib: 3,71</p>	<p>a) US\$201.027/QALY</p> <p>b) Población con PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores positivos y negativos: 389.229/QALY 180.251/QALY</p> <p>b) US\$389.229/QALY</p> <p>c) US\$199.084/QALY</p> <p>d) US\$226.595/QALY</p>	<p>sustancialmente sensible a medidas de desenlaces (medidos como Hazard ratios), de la sobrevida global de los inhibidor de puntos de control inmunológico en contra de sunitinib. Variables como los costos y utilidades tuvieron mínimo impacto en los ICERs. Se destaca que con un umbral de disposición a pagar de US\$150 000/QALY, las curvas de aceptabilidad de la relación costo-efectividad mostraron que las probabilidades de que las estrategias de pembrolizumab más axitinib fueran costo – efectivas fueron menor al 25% en el total de la población, general - Población PDL1 positiva y PD-L1 negativa.</p> <p>Respecto del análisis de sensibilidad probabilístico no describe o no es expuesto explícitamente en el documento por lo que sus análisis no respecto de la sensibilización de las variables muestra una gran limitante.</p>	<p>metodológico medio-bajo de acuerdo a la herramienta CHEERS. En particular, respecto de los datos y supuestos establecidos, en la exposición del método y análisis de sensibilidad, lo cual es relevante dada incertidumbre declarada en relación.</p> <p>En general, la información reportada en el estudio muestra que la combinación pembrolizumab+axitinib en comparación a Sunitinib en cáncer renal no sería costo efectiva en la población general o en las población PD-L1* (ligando de muerte programada) tumores positivos y negativos (en conjunto o por separados), pero es una alternativa que entrega altos beneficios para alud en comparación a ICI (Immune checkpoint inhibitors). Pero estos resultados deben considerarse con mucho cuidado dado la metodología utilizada, las fuentes de datos entre otros aspectos como el análisis de sensibilidad. Se debe agregar que, por otro lado, en el suplemento se acompañan tablas donde se entrega resultado que al analizar desde la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido o China reportan ICERs bajo los 150 mil US\$. Esto también es limitado por la falta de claridad del estudio en la entrega de la información.</p>
---	--	--	---	--	---	--

	estimaciones de utilidad se obtuvieron del meta-análisis de la literatura publicada.					
--	--	--	--	--	--	--

Referencias

- Chen Jun, Hu Gaoyun, "Cost-effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in First-line Advanced Renal Cell Carcinoma in China", Clin Drug Investig, 2019 Oct;39(10):931-938.
- Bensimon A. et al, "Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma", Current Medical Research and Opinion, 2020, VOL. 36, NO. 9, 1507–1517.
- Ding D. et al, "Cost-Effectiveness of Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma in the U.S.", The Oncologist 2021; 26:e290–e297.
- Engel Ayer Botrel T, Datz Abadi M et al. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab as first-line treatments of advanced intermediate- or poor-risk renal-cell carcinoma: a number needed to treat analysis from the Brazilian private perspective. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):291-298.
- Zhu, J., Zhang, T., Wan, N., Liang, Z. et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus axitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. Immunotherapy 2020, 12(17), 1237-1246.
- Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Ther Adv Med Oncol [Internet]. 2020 Jan 17;12:175883592095019.

Estrategias de Búsqueda

PUBMED

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	"renal cell carcinoma".mp.	37813
2	("pembrolizumab" and "axitinib").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	88
3	("sunitinib" or "pazopanib").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	7649
4	("cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$).ti,ab.	64881
5	1 and 2 and 3 and 4	6

EMBASE

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	"renal cell carcinoma".mp.	61931
2	("pembrolizumab" and "axitinib").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	598
3	("sunitinib" or "pazopanib").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	27743
4	("cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$).ti,ab.	94476
5	1 and 2 and 3 and 4	14

PREGUNTA N° 2: En personas mayores de 15 años con cáncer renal metastásico ¿Se debe “usar combinación avelumab+axitinib como primera línea de tratamiento” en comparación a “usar inhibidores de tirosín quinasa (sunitinib o pazopanib)”?

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio.
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
<p>Peiyao Lu, "A Cost-Effectiveness Analysis: First-Line Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma", 2020, Front. Pharmacol. 11:619.</p> <p>Análisis de estudio JAVELIN, fase 3, multicéntrico, realizado en 21 países, en que se comparó el tratamiento de primera línea con una combinación de Avelumab más Axitinib comparado con Sunitinib, desde la perspectiva del sistema de salud estadounidense</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense.</p> <p>Según los datos de los ensayos controlados aleatorios, el modelo no puede reflejar situaciones clínicas del mundo real. La curva de SG de los ensayos clínicos (JAVELIN Renal 101) era inmadura, se deben realizar más investigaciones tan pronto como se pueda acceder a los datos actualizados. Para simular el beneficio a largo plazo, fueron utilizados los datos publicados, que es probable se generen sesgos. La proyección a largo plazo debe validarse con datos de observación a largo plazo del mundo real.</p>	<p>Costo acumulado por paciente:</p> <p>i) Avelumab+Axitinib (AA): 884.626 USD</p> <p>ii) Sunitinib (S): 669.838 USD</p>	<p>QALYs fueron: AA: 3.67 S: 3.29</p>	<p>Razón de costo-efectividad incremental de AA comparado con S fue: 565.232 USD/QALY</p>	<p>Se realizó análisis de sensibilidad unidireccional para evaluar la influencia de la incertidumbre de los parámetros, en el modelo. Los resultados de los análisis de sensibilidad probabilísticos demostraron que la probabilidad que avelumab más axitinib sea rentable en comparación con sunitinib es del 2% con un umbral de disposición a pagar de US\$ 150.000 / QALY.</p>	<p>El estudio explica que; Avelumab más axitinib en el tratamiento de primera línea no fue costo-efectivo en comparación con sunitinib cuando el umbral de disposición a pagar (WTP) fue de USD\$ 150.000 por QALY.</p> <p>Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense.</p> <p>Existen limitaciones que pueden influir en los resultados. Para acomodarlo a Chile se requiere hacer transferibilidad</p>

Referencias

- Peiyao Lu, "A Cost-Effectiveness Analysis: First-Line Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma", 2020, Front. Pharmacol. 11:619.

Estrategias de Búsqueda

PUBMED

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	34298
2	"avelumab" [Supplementary Concept]	199
3	"Axitinib"[Mesh]	553
4	("Sunitinib"[Mesh] OR "pazopanib" [Supplementary Concept])	4389
5	("Cost-Benefit Analysis"[Mesh])	83705
6	1 and 2 and 3 and 4 and 5	0

EMBASE

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados

1	kidney carcinoma/ or renal cell carcinoma/	73649
2	avelumab/ and axitinib/	353
	nitinib" or "pazopanib").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	27747
	st-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$.ti,ab.	94532
	d 2 and 3 and 4	3

PREGUNTA N° 3: En personas mayores de 15 años con cáncer renal metastásico ¿Se debe “usar combinación nivolumab+ipilimumab como primera línea de tratamiento” en comparación a “usar inhibidores de tirosín quinasa (sunitinib o pazopanib)”?

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio.
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
<p>Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. China. 2019</p> <p>Estudio de Costo-Efectividad, tomando datos de efectividad de estudio</p> <p>CheckMate 214, comparando esquema de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense.</p> <p>-Transformación de escala disponible de calidad a QALY s puede no ser precisa.</p> <p>- Datos ingresado para las transiciones del modelo contemplan pacientes sobre los 21 años</p>	<p>i) Nivolumab + Ipilimumab \$350.646 USD</p> <p>ii) Sunitinib \$246.573 USD</p>	<p>i) Nivolumab + Ipilimumab 2.842 QALY</p> <p>ii) Sunitinib 1.882 QALY</p>	<p>i) Por año de vida \$82.035 USD</p> <p>ii) Por QALY \$108.363 USD</p>	<p>Al análisis probabilístico, el tratamiento de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib resultaba ser costo efectivo en 42,5% y 80.2%, con umbrales de \$100k y \$150k por QALY respectivamente</p>	<p>En el contexto de salud estadounidense, el uso de esquemas de nivolumab + ipilimumab resultaría costo efectivo comparado con tratamiento en base a sunitinib en primera línea de cáncer renal metastásico. Sin embargo, es necesario aclarar que este resultado no necesariamente puede ser extrapolable a otros países, ya que requiere un ejercicio de transferabilidad de información</p>
<p>Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis China. 2020</p> <p>Revisión de literatura y estudio de costo efectividad en pacientes de primera línea tratados con inhibidores de marcadores inmunes(Immune Checkpoint inhibitors, ICI's), recientemente diagnosticados con carcinoma de células renales</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense.</p> <p>-No se especifica esquemas de tratamiento (dosis)</p> <p>- No se especifica que sea pacientes sobre 15 años.</p>	<p>i) Nivolumab + Ipilimumab \$413.520 USD</p> <p>ii) Sunitinib \$291.572 USD</p>	<p>i) Nivolumab + Ipilimumab 3.45 QALY</p> <p>ii) Sunitinib 2.59 QALY</p>	<p>Por QALY \$141.120 USD</p>	<p>Al análisis probabilístico, el tratamiento de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib resultaba ser costo efectivo en 77,8% de los casos con un umbral de \$150k por QALY.</p>	<p>En el contexto de salud estadounidense, el uso de esquemas de nivolumab + ipilimumab resultaría costo efectivo comparado con tratamiento en base a sunitinib en primera línea de cáncer renal metastásico. Sin embargo, es necesario aclarar que este resultado no necesariamente puede ser extrapolable a otros países, ya que requiere un ejercicio de transferabilidad de información</p>

<p>Engel Ayer Botrel T, Datz Abadi M, et al. Brasil, 2021</p> <p>Estudio realizado en contexto brasileño comparando dos esquemas de tratamiento: Pembrolizumab + axitinib y nivolumab + ipilimumab, teniendo como referencia estudios en que estos esquemas eran comparados con sunitinib.</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y brasileño.</p> <p>- Estudio está enfocado en la comparación de esquemas de tratamiento, usando como outcome intermedio su efectividad comparada con sunitinib. Por este motivo, existe una falta de datos y enfoque que no permiten determinar con exactitud parámetros de costos y efectividad sobre los tratamientos</p>	<p>i) Nivolumab + ipilimumab \$508.637 BRL</p> <p>ii) Sunitinib Valor no expuesto</p>	<p>Información no disponible en el artículo</p>	<p>1) Supervivencia i) NNT: 13 ii) COPE: 6.357.965 BRL</p> <p>2) Supervivencia libre de progresión i) NNT: 20 ii) COPE: 10.172.744 BRL</p>	<p>No se realiza análisis de sensibilidad, al trabajarse directamente con resultados de fase 3. Dado que esta información corresponde a un número y tipo determinado de pacientes, resulta normal cuestionar la posibilidad de extrapolar estos resultados a un número mayor de pacientes y a otros contextos.</p>	<p>Dado el tipo de estudio, en este estudio sólo se puede concluir que el tratamiento de nivolumab + ipilimumab en comparación con el de sunitinib tiene un NNT de 13 y un costo de 6.357.965 BRL para supervivencia y un NNT de 20 y un costo de 10.172.744 BRL para supervivencia libre de progresión. Estos datos pueden no ser extrapolables al contexto chileno dada la falta de un estudio de transferabilidad</p>
<p>Wu et al. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer.2018. 6:124</p>	<p>El estudio presenta limitaciones en el modelo dado que los autores utilizan una distribución de probabilidad continua para proyectar a largo plazo la sobrevida global y sobrevida general más allá del tiempo de observación del ensayo en que se basaron, por lo que no se logró reflejar completamente el curso natural de la enfermedad ni los recursos clínicos asociados.</p> <p>Los autores no justifican la duración del ciclo del modelo, el cual</p>	<p>EE.UU Sunitinib USD 297.693 Nivolumab + ipilimumab USD 362.807</p> <p>UK Sunitinib USD 75.034 Nivolumab + ipilimumab USD 169.390</p> <p>China Sunitinib USD 97,846 Nivolumab + ipilimumab USD101,132</p>	<p>EE.UU Sunitinib 2.04 QALYs Nivolumab + ipilimumab 2.80 QALYs</p> <p>UK Sunitinib 2.02 Nivolumab + ipilimumab USD 2.77</p> <p>China Sunitinib 1.96 Nivolumab + ipilimumab 2.66</p>	<p>EE.UU ICER USD 85.506/QALY</p> <p>UK ICER USD 126.499/QALY</p> <p>China ICER USD 4682/QALY</p>	<p>Se realiza análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico</p>	<p>Media posibilidad de transferir los resultados al contexto nacional, dada la variación de precios de los tratamientos entre los países y la diferencia de tasa de descuento en relación a Inglaterra y China.</p> <p>Por otra parte el umbral de pago es mayor al que usualmente se usa para Chile (1 pib per cápita)</p>

	es de sólo una semana. Esta duración no es relevante para observar los cambios clínicos significativos.					
Reinhorn et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. The Oncologist. 2019; 24:366-371.	El estudio presenta limitaciones de disponibilidad de datos para realizar los análisis de sensibilidad, es por esto que se estima un 10% como variación. Los autores refieren que esquemas alternativos de las terapias podrían influir en los resultados de efectividad.	Nivolumab + ipilimumab generaron un costo incremental de USD 123.021	Nivolumab + ipilimumab generaron 0.978 QALYs sobre Sunitinib	ICER USD 125.788/QALY (se calcula el ICER de acuerdo a los datos del artículo, hay un error de tipeo en este)	Se realiza análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico	Media posibilidad de transferir los resultados al contexto nacional, dada la variación de precios de los tratamientos

Referencias

- Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):491-496
- Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920950199. Published 2020 Aug 17. doi:10.1177/1758835920950199
- Engel Ayer Botrel T, Datz Abadi M, Chabrol Haas L, da Veiga CRP, de Vasconcelos Ferreira D, Jardim DL. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab as first-line treatments of advanced intermediate- or poor-risk renal-cell carcinoma: a number needed to treat analysis from the Brazilian private perspective. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):291-298.
- Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. Oncologist. 2019 Mar;24(3):366-371
- Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2018 Nov 20;6(1):124

Estrategias de Búsqueda

PUBMED

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	34.298
2	"Nivolumab"[Mesh]	2.993
3	"Ipilimumab"[Mesh]	2.077
4	("Sunitinib"[Mesh] OR "pazopanib" [Supplementary Concept])	4.389
5	"Cost-Benefit Analysis"[Mesh]	83.705
6	1 and 2 and 3 and 4 and 5	4

EMBASE

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	kidney carcinoma/ or renal cell carcinoma/	73.663
2	"nivolumab plus ipilimumab".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	388
3	("sunitinib" or "pazopanib").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	27.748
4	("cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$).ti,ab.	94.583
5	1 and 2 and 3 and 4	6

PREGUNTA N° 6: En personas mayores de 15 años con tumores renales pequeños menores de 4 cm ¿Se debe “realizar seguimiento” en comparación a “nefrectomía parcial”?

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio.
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
<p>Chang S, Cipriano L, Harschman L et al. Estados Unidos (2011).</p> <p>Estudio en que se comparan diferentes estrategias de tratamiento para tumores menores de 4cm</p>	<p>- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense.</p> <p>- Pacientes contemplados para las transiciones del modelo tienen 65 años</p>	<p>i) Observación: \$82.213</p> <p>ii)Nefrectomía parcial por laparoscopia: \$114.515</p> <p>iii) Nefrectomía parcial abierta \$117.234</p> <p>iv) Vigilancia y nefrectomía parcial abierta: \$108.935</p> <p>v) Vigilancia y nefrectomía parcial por laparoscopia: \$106,614</p>	<p>i) Observación: 8, 91 QALY</p> <p>ii)Nefrectomía parcial por laparoscopia: 9,82 QALY</p> <p>iii) Nefrectomía parcial abierta 9,8 QALY</p> <p>iv) Vigilancia y nefrectomía parcial 9,57 QALY</p> <p>v) Vigilancia y nefrectomía parcial por laparoscopia: 9,59 QALY</p>	<p>i)Nefrectomía parcial por laparoscopia: \$36.645 / QALY</p> <p>ii) Nefrectomía parcial abierta: Estrategia dominada</p> <p>iii) Vigilancia y nefrectomía parcial abierta: Estrategia dominada</p> <p>iv) Vigilancia y nefrectomía parcial por laparoscopia: Estrategia dominada</p>	<p>Se realizó análisis unidimensional y multidimensional, en donde teniendo un umbral de \$50.000/ QALY, la estrategia más óptima resultó ser la nefrectomía parcial por laparoscopia. Además, resultó ser la mejor estrategia en términos de optimización en tumores menores a 2cm en pacientes de 65 años, y tumores entre 3-4 cm en pacientes menores de 75 años.</p>	<p>En el contexto del sistema de salud estadounidense, el uso de nefrectomía parcial por laparoscopia resulta ser costo efectivo comparados con observación, para un umbral de pago de US\$50.000.</p> <p>Para analizar estos resultados en el contexto chileno, se requiere hacer transferibilidad.</p>

Referencia

- Chang SL, Cipriano LE, Harshman LC, Garber AM, Chung BI. Cost-effectiveness analysis of nephron sparing options for the management of small renal masses. J Urol. 2011 May;185(5):1591-7.

Estrategias de Búsqueda

PUBMED

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	(cancer*[title/abstract] OR carcinoma*[title/abstract] OR tumor*[title/abstract] OR neoplasm*[title/abstract]) AND (kidney*[title/abstract] OR renal[title/abstract])	132.699
2	(nephrectom*[title/abstract] OR resection*[title/abstract] OR surger*[title/abstract] OR remov*[title/abstract])	2.102.606
3	Cost-benefit analysis[mh] OR (cost* effective*[title/abstract] OR cost* utilit*[title/abstract] OR cost* benefit*[title/abstract] OR cost* minimis*[title/abstract] OR cost* consequenc*[title/abstract])	194.497
5	(English[lang] OR Spanish[lang])	28.015.411
6	("2010/01/05"[PDAT] : "2021/01/15"[PDAT])	12.018.319
7	(pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial Protocol[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Journal Article[ptyp] OR Lecture[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Overall[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Pragmatic Clinical Trial[ptyp])	30.692.320
8	#1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6 and #7	64

EMBASE

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	(cancer*.mp OR carcinoma*.mp OR tumor*.mp OR neoplasm*.mp) AND (kidney*.mp OR renal.mp)	304.596
2	(nephrectom*.mp OR resection*.mp OR surger*.mp OR remov*.mp)	4.489.423
3	("cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$).ti,ab.	95.942
4	1 and 2 and 3	231
5	limit 4 to ((english or spanish) and (article or article in press or books or chapter or editorial or letter or "review")) and last 10 years)	78

PREGUNTA N° 11: En personas mayores de 15 años con cáncer renal localizado ¿Se debe “realizar cirugía mínimamente invasiva” en comparación a “realizar cirugía abierta”?

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio.
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
Chang S, Cipriano L, Harschman L et al. Estados Unidos (2011). Estudio en que se comparan diferentes estrategias de tratamiento para tumores	- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense. - Pacientes contemplados	i) Observación: \$82.213 ii) Nefrectomía parcial por laparoscopia: \$114.515 iii) Nefrectomía parcial abierta \$117.234	i) Observación: 8, 91 QALY ii) Nefrectomía parcial por laparoscopia: 9,82 QALY iii) Nefrectomía parcial abierta 9,8 QALY	Comparado con observación: i) Nefrectomía parcial por laparoscopia: \$36.645 / QALY ii) Nefrectomía parcial abierta: Estrategia dominada Comparación NPL-NPA:	Se realizó análisis unidimensional y multidimensional, en donde teniendo un umbral de \$50.000/QALY, la estrategia más óptima resultó ser la nefrectomía	En el contexto del sistema de salud Estadounidense, el uso de nefrectomía parcial por laparoscopia resulta ser costo efectivo comparados con observación, para un umbral de pago de US\$50.000. Además, resulta ser una estrategia dominante cuando se compara

menores de 4cm	para las transiciones del modelo tienen 65 años			NPA estrategia dominada	parcial por laparoscopia. Además, resultó ser la mejor estrategia en términos de optimización en tumores menores a 2cm en pacientes de 65 años, y tumores entre 3-4 cm en pacientes menores de 75 años.	con la nefrectomía parcial abierta. Para analizar estos resultados en el contexto chileno, se requiere hacer transferibilidad.
Klinghoffer Z, Tarride JE, Novara G et al. Estados Unidos. (2013) Se compararon la nefrectomía parcial por laparoscopia (NPL), la nefrectomía radical por laparoscopia (NRL) y la nefrectomía parcial abierta en un modelo que incluyó pacientes hombres mayores de 65 años.	- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense. - Pacientes contemplados para las transiciones del modelo tienen 65 años	a) NRL: \$66.935 USD b) NPL: \$26.829 USD c) NPA: \$25.941 USD	c) NRL: 6.898 QALY d) NPL: 7.259 QALY c) NPA: 7.161 QALY	Comparado con NPA: a) NPL: \$9.057 USD/ QALY b) NRL: Estrategia dominada	Se realizó análisis unidimensional, en donde resultados tendieron a mostrarse estables con los cambios. A un umbral de pago de \$50.000 USD/QALY, la estrategia de nefrectomía parcial por laparoscopia aparece como la estrategia dominante.	En el contexto del sistema de salud Estadounidense, el uso de nefrectomía parcial por laparoscopia resulta ser costo efectivo comparados con la nefrectomía parcial abierta. A su vez, esta última resulta ser una estrategia dominante al ser comparada con la nefrectomía radical por laparoscopia. Para analizar estos resultados en el contexto chileno, se requiere hacer transferibilidad

Referencias

- Chang SL, Cipriano LE, Harshman LC, Garber AM, Chung BI. Cost-effectiveness analysis of nephron sparing options for the management of small renal masses. J Urol. 2011 May;185(5):1591-7.

- Klinghoffer Z, Tarride JE, Novara G, et al. Cost-utility analysis of radical nephrectomy versus partial nephrectomy in the management of small renal masses: Adjusting for the burden of ensuing chronic kidney disease. Can Urol Assoc J. 2013;7(3-4):108-113.

Estrategias de Búsqueda

PUBMED

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	(cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]) AND (kidney*[Title/Abstract] OR renal[Title/Abstract]) AND (local*[Title/Abstract] OR early*[Title/Abstract] OR small[Title/Abstract] OR (in[Title/Abstract] AND situ[Title/Abstract]))	31.884
2	laparoscop*[title/abstract] OR (minima*[title/abstract] AND invasiv*[title/abstract])	205.343

3	open[title/abstract] AND ((nephrectom*[title/abstract] OR resection*[title/abstract] OR surger*[title/abstract] OR remov*[title/abstract]))	101.031
4	Cost-benefit analysis[mh] OR (cost* effective*[title/abstract] OR cost* utilit*[title/abstract] OR cost* benefit*[title/abstract] OR cost* minimis*[title/abstract] OR cost* consequenc*[title/abstract])	195.063
5	(English[lang] OR Spanish[lang])	28.075.760
6	("2010/01/05"[PDAT] : "2021/01/15"[PDAT])	12.019.965
7	(pubmed books[filter] OR Case Reports[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial Protocol[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR English Abstract[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Journal Article[ptyp] OR Lecture[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Overall[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Pragmatic Clinical Trial[ptyp])	30.750.230
8	#1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6 and #7	6

EMBASE

	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados
1	(cancer*.mp OR carcinoma*.mp OR tumor*.mp OR neoplasm*.mp) AND (kidney*.mp OR renal.mp) AND (local*.mp OR early*.mp OR small.mp OR (in.mp AND situ.mp))	89.402
2	laparoscop*.mp OR (minima*.mp AND invasiv*.mp)	376.107
3	open.mp AND ((nephrectom*.mp OR resection*.mp OR surger*.mp OR remov*.mp))	222.777
4	("cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$.ti,ab.	96.108
5	1 and 2 and 3 and 4	21
6	limit 5 to ((english or spanish) and (article or article in press or books or chapter or editorial or letter or "review") and last 10 years)	6