



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

**Posicionamiento terapéutico para el
tratamiento farmacológico del
carcinoma renal avanzado,
metastásico con predominio de
células claras, que requiera
tratamiento sistémico oncológico**

Noviembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

Ávila, Diego Fernando. Economista, Especialista en Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Chocontá Piraquive Luz Angela. Médica. Especialista en Epidemiología, MSc. Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Manneth-Kopp, Ray Antonio. Médico. Especialista en oncología. PhD en cáncer renal. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Ordóñez, Angélica. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Orozco, Luis Esteban. Economista, MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Osorio Arango, Luz Karime. Bacterióloga y laboratorista clínico, especialista en Epidemiología, Epidemióloga de Campo FETP, MSc en Salud Pública, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ospina Lizarazo, Nathalie. Nutricionista Dietista. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Pieschacón, José Ricardo. Médico. MSc en epidemiología clínica. Evidencias SAS.

Posada, Andrea. Ingeniera Matemática, DS. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Rojas, María Ximena. Enfermera. MSc en epidemiología clínica. PhD en epidemiología clínica. Evidencias SAS.

Sanmartin, Daysi Johana. Economista, MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Segura Diana. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sierra-Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisores

CR Betancur Romero, John Edison. Administrador en Salud, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS.

CR Cañón Paredes, Laura Cristina. Economista, MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Estrada-Orozco, Kelly, Médica Cirujana, MSc Neurociencias y biología del comportamiento, MSc, Epidemiología clínica, Experto en mejoramiento continuo de la calidad, PhD(c) Salud Pública. Subdirección técnica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Agradecimientos

Cabrera, Marino. Médico. Especialista en urología. Especialista en urología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología.

Citarella-Otero, Danilo Armando. Médico. Especialista en urología. Especialista en urología oncológica.

García-García, Álvaro. Médico. Especialista en medicina interna. Especialista en Nefrología. Asociación colombiana de nefrología e hipertensión arterial.

Godoy, Germán Fabián. Médico. Especialista en urología. Especialista en urología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología.

Lopera-Cortés, Diego Emilio. Médico. Especialista en medicina interna. Especialista en hematología y oncología clínica. Asociación colombiana de hematología y oncología.

Rubiano-Niño, Juan Andrés. Médico. Especialista en medicina interna. Especialista en oncología clínica. Instituto Nacional de Cancerología.

Villareal-Trujillo, Nicolás. Médico. Especialista en urología. Especialista en urología oncológica. Sociedad Colombiana de Urología.

Entidad que solicita el estudio

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de regulación de beneficios costos y tarifas del aseguramiento en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 182 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Ávila D, Chocontá-Piraquive LA, Manneth R, Ordóñez A, Orozco L, Osorio-Arango K, Posada A, Pieschachón R, Segura D, Sierra-Matamoros F, Rojas M. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2018.

Correspondencia

Para emitir comentarios o solicitar más detalles sobre este informe técnico, escriba a:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS
www.iets.org.co
Carrera 49 A # 91-91 | Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (+571) 3770100.
E-mail: contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tabla de contenido

Siglas y abreviaturas.....	9
1. Alcance y objetivo.....	11
1.1. Alcance	11
1.2. Objetivos.....	11
2. Generalidades de la condición de salud	11
2.1. Epidemiología	11
2.2. Estadificación.....	12
2.3. Características clínicas y diagnóstico.....	12
2.4. Tratamiento.....	13
3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características	14
3.1. Generalidades del grupo terapéutico.....	14
3.2. Principios activos que conforman el grupo terapéutico	18
3.3. Mecanismo de acción.....	23
3.4. Esquemas de dosificación.....	26
3.5. Efectos adversos.....	29
3.6. Interacciones medicamentosas	35
3.7. Información de vigilancia post – comercialización	36
3.8. Listado de Registros Sanitarios de las tecnologías	37
4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología	37
4.1. Metodología	37
4.1.1. Pregunta y alcance del posicionamiento.....	37
4.1.2. Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	38
4.1.3. Criterios de elegibilidad	39
4.1.4. Criterios de exclusión	40
4.1.5. Búsqueda de información	40
4.1.6. Tamización, selección y extracción.....	42
4.1.7. Evaluación de calidad	43
4.1.8. Otras consideraciones	43
4.2. Resultados.....	44
4.2.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia	44
4.2.2. Calidad de los estudios incluidos	44
4.2.3. Características de los estudios incluidos	45
4.2.4. Síntesis de la evidencia	46
5. Componente evaluación económica	60

5.1. Metodología	60
5.1.1. Problema de decisión	60
5.1.2. Horizonte temporal	64
5.1.3. Perspectiva.....	64
5.1.4. Tasa de descuento	64
5.1.5. Modelo de decisión.....	64
5.1.6. Identificación, medición y valoración de costos.....	76
5.1.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	82
5.2. Resultados.....	83
5.2.1. Resultados del modelo sin distinguir por grupo de riesgo	83
5.2.2. Resultados del modelo de riesgo favorable	92
5.2.3. Resultados del modelo de riesgo intermedio-desfavorable	105
6. Valoración del posicionamiento terapéutico	115
6.1. Metodología	115
6.1.1. Metodología.....	116
6.1.2. Participantes.....	116
6.1.3. Desarrollo del panel.....	116
6.1.4. Discusión.....	116
6.1.5. Votación	118
6.2. Resultados.....	119
6.3. Recomendación de posicionamiento terapéutico	120
6.4. Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico ..	121
7. Referencias	123
Anexo 1. Listado de registros sanitarios INVIMA e información de vigilancia post- comercialización.....	135
Anexo 1.1 Listado de registros sanitarios INVIMA	135
Anexo 1.2 Listado información de vigilancia post – comercialización.....	161
Anexo 2. Estrategias de búsqueda para la evaluación de efectividad y seguridad	172
Anexo 2.1 Búsqueda de literatura para evaluación de efectividad y seguridad	172
Anexo 2.2 Búsqueda de literatura sobre frecuencia de paso a tratamiento con cuidados paliativos luego de la primera línea de tratamiento	177
Anexo 3. Estrategias de búsqueda para la evaluación económica	180
Anexo 4. Diagrama de flujo PRISMA para la evaluación de efectividad y seguridad ..	189
Anexo 4.1. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas.....	189
Anexo 4.2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática).	190
Anexo 5 Listado de estudios incluidos y excluidos en la evaluación.....	190

Anexo 5.1 Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	190
Anexo 5.2 Listado de estudios excluidos en la evaluación.....	191
Anexo 5.3 Listado de estudios excluidos en la búsqueda de probabilidades	193
Anexo 6 Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).....	195
Anexo 7 Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	197
Anexo 8 Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.....	198
Anexo 9 Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	203
Anexo 10. Diagrama de flujo PRISMA para la evaluación económica	205
Anexo 11. Calificación de desenlaces (IETS).....	207
Anexo 12. Informe de proceso de participación.....	208
Anexo 13. Curvas de supervivencia Kaplan Meier de sunitinib.....	213
Anexo 14. Probabilidades de transición detalladas.....	215
Anexo 15. Metodología del cálculo de los costos unitarios de medicamentos y procedimientos.....	223
Costos de los estadios.....	227
Costos de los eventos adversos	232
Anexo 16. Informe del proceso de participación	238

Siglas y abreviaturas

ATC	Código de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
CR	Carcinoma renal
CTLA-4	Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico
DM	Diferencia de Medias
ECC	Ensayo Clínico Controlado
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FIH	Factor inducido por la hipoxia
FP	Factor pronóstico
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ITK	Inhibidores de tirosina quinasa
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
mAbs	Anticuerpos monoclonales
PD-1	Proteína de muerte celular programada 1
PDL-1	Ligando 1 de muerte programada
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PI3K	Fosfatidil-inositol-3 quinasa
PKC	Proteína quinasa C
RCC	Cáncer de células renales (también figura como CCR)
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
RTK	Receptor de tirosina quinasa
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos

TQ	Tirosina-quinasa
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VHL	Von Hippel Lindau

Informe técnico para el posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico

1. Alcance y objetivo

1.1. Alcance

El proceso de posicionamiento busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la evidencia científica disponible.

Este proceso de posicionamiento terapéutico será de utilidad en la práctica clínica de los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico, como oncólogos clínicos, nefrólogos y urólogos.

Este informe no pretende generar recomendaciones ni pretende cambiar aquellas recomendaciones que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC).

1.2. Objetivos

El objetivo de esta evaluación es realizar el posicionamiento de bevacizumab en combinación con interferón alfa, ipilimumab en combinación con nivolumab, pembrolizumab en combinación con axitinib, sunitinib, temsirolimus, pazopanib y sorafenib como tratamiento de primera línea para pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras que requieran tratamiento sistémico oncológico.

Para alcanzar este objetivo, se llevará a cabo una evaluación sobre la efectividad y seguridad y se realizará una evaluación económica. Los resultados de estas evaluaciones serán utilizados para llevar a cabo el proceso de posicionamiento con los expertos temáticos.

2. Generalidades de la condición de salud

2.1. Epidemiología

De acuerdo con la Internacional Agency for Research on Cancer, en el mundo la tasa estandarizada de incidencia y mortalidad del cáncer de riñón es de 4,5 y 2,8 por cada 100.000 habitantes respectivamente; para Colombia estas tasas corresponden a 3,3 y 1,2 (1). En el anuario estadístico 2017 del Instituto Nacional de Cancerología se reportaron 94

casos nuevos (54 en hombres y 40 en mujeres). Por grupos de edad el 59,6% de los casos ocurrieron en individuos de 35 a 64 años, el 27,7% en mayores de 65 años y el 12,8% en menores de 34 (2).

Según estimaciones de la carga de enfermedad por cáncer en Colombia el cáncer de células renales generó entre 2010 y 2012 un promedio de 1.210 años de vida potenciales perdidos de un total de 687.540 años de vida perdidos por cáncer en el mismo periodo (3).

La clasificación de tumores del sistema urinario de la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera varios aspectos para clasificar los tumores del riñón, tales como rasgos citoplasmáticos, de arquitectura, localización anatómica, correlación con enfermedades del riñón, alteraciones moleculares y síndromes de predisposición familiar (4). El carcinoma de células renales representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales (5), típicamente se origina en la corteza renal o en las células epiteliales renales y representa varios subtipos (6,7):

- Carcinoma de células claras (80%) es el más frecuente. Las células claras pueden tener un crecimiento que varía de lento (grado 1) hasta rápido (grado 4).
- Carcinoma papilar (15%).
- Carcinoma cromóforo (5%)
- Carcinoma de los conductos colectores (<1%)

De los 94 casos reportados en el anuario estadístico 2017 del Instituto Nacional de Cancerología, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma de células claras (41,5%), también se diagnosticó un caso de sarcoma de células claras (2).

2.2. Estadificación

El carcinoma renal se clasifica en estadios de acuerdo con su tamaño, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis. El estadio IV es el mismo estadio avanzado (8):

- Estadio I: el tumor mide 7 centímetros o menos y se encuentra limitado al riñón.
- Estadio II: el tumor mide más de 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón.
- Estadio III: el tumor invade la glándula suprarrenal o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales.
- Estadio IV: el cáncer se extendió a otros órganos como los intestinos, el páncreas, los pulmones, el hígado o los huesos, provocando metástasis a distancia.

2.3. Características clínicas y diagnóstico

La mayoría de los casos de cáncer renal son asintomáticos en las fases iniciales y se diagnostican de manera incidental durante procedimientos de imágenes por causas no relacionadas. La triada clásica de síntomas de una masa palpable, hematuria (debido a la infiltración del tumor en la médula renal o ductos colectores) y dolor (por efecto de masa o estiramiento de la cápsula renal) se reportan solo en el 9% de los casos cuando la enfermedad ya se encuentra en estadio avanzado. En este punto ya hay metástasis a distancia, siendo más frecuentes en pulmón, huesos y cerebro (7).

La mayoría de los diagnósticos son incidentales y requieren de la realización de una historia clínica completa y examen físico; entre los estudios de imagen que suelen realizarse están: la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, esta última más usada en enfermedad metastásica junto con la tomografía por emisión de positrones (7).

2.4. Tratamiento

En los estadios I a III el manejo es quirúrgico y tiene una intención curativa. En estadio IV, enfermedad avanzada o metastásica, se requiere tratamiento sistémico (7). La era de las citoquinas introdujo al interferón alfa y altas dosis de IL-2 como tratamiento del cáncer de células renales (RCC), lo cual es ahora usado solo en pacientes seleccionados. La terapia Target utilizando inhibidores de tirosin kinasa y/o anticuerpos monoclonales anti VEGF es ahora ampliamente utilizada para los tratamientos en primera y segunda línea. Este estudio se limita solo a los tratamientos de primera línea. Los inhibidores mTOR (mammalian target of rapamicina) y la inmunoterapia también se utilizan para el tratamiento de esta enfermedad.

La histología tumoral y la estratificación del riesgo en el paciente, es importante al momento de decidir por una terapia. Se utilizan sistemas de pronóstico para estratificar por riesgo a los pacientes en el escenario metastásico. Estos modelos parten de la propuesta *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, que clasifica al paciente con carcinoma de células renales como de pronóstico favorable, intermedio y malo, a partir de factores pronósticos tales como el puntaje en el Karnofsky menor a 80%, el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia menor a un año, la presencia de anemia, hipercalcemia, trombocitosis y neutrofilia (9). Posterior a esta clasificación, se llevan a cabo refinamientos incluyendo factores tales como niveles de hemoglobina por debajo del límite normal, nivel de calcio corregido por encima del límite superior, plaquetas y neutrófilos por encima del límite superior. En el apartado 4.1.1, pregunta en estructura PICO, se presenta la clasificación de riesgo que se utilizará para este posicionamiento según la propuesta del Grupo Cooperativo de Oncología del Este ya que incluye todas las variables.

El surgimiento acelerado de nuevas metas terapéuticas y nuevas terapias para esta enfermedad ha generado un particular interés en evaluar la efectividad y seguridad de las diferentes moléculas utilizadas solas o en combinación con el objetivo de identificar cuál(es)

de las posibles terapias conlleva a mayor beneficio para los pacientes, así como a un uso más eficiente de los recursos de salud.

3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

3.1. Generalidades del grupo terapéutico

Dado que los carcinomas renales se desarrollan a partir de los túbulos proximales, presentan grados elevados de proteínas de multirresistencia farmacológica como la glucoproteína P, por lo que son resistentes a la mayoría de las quimioterapias. Por lo anterior, los avances recientes en biología molecular, han conducido al desarrollo de varios medicamentos novedosos para el tratamiento de esta enfermedad (10).

En el CR de células claras esporádico, la acumulación de factor inducido por la hipoxia (FIH) debida a una inactivación del gen VHL (von Hippel Landau) provoca una hiperexpresión de VEGF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que estimulan la neoangiogénesis. Este proceso contribuye considerablemente al desarrollo y a la progresión del CR (11).

Los fármacos empleados actualmente en el tratamiento del CR pertenecen a un tipo de medicamentos denominados de terapia dirigida. Las terapias dirigidas contra el cáncer son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en moléculas específicas ("blancos moleculares") que participan en el crecimiento, el avance y la diseminación del cáncer. Las terapias dirigidas contra el cáncer se llaman algunas veces "fármacos dirigidos molecularmente", "terapias dirigidas molecularmente", "medicinas de precisión" o términos semejantes (12). Entre las terapias dirigidas más importantes en la actualidad se encuentran:

- Terapias hormonales.
- Inhibidores de la transducción de señales.
- Moduladores de expresión de genes.
- Inductores de la apoptosis.
- Inhibidores de la angiogénesis.
- Inmunoterapias (aunque algunos autores no clasifican esta clase de medicamentos como terapias dirigidas).
- Anticuerpos monoclonales (12).

Los interferones se clasifican dentro del grupo de inmunoterapias (al igual que la interleuquina 2) y fueron la clase de medicamentos más ampliamente utilizada antes de la aparición de agentes dirigidos específicos. Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o

a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos; siendo el interferón alfa, el de interés en el tratamiento del CR (13).

Las terapias dirigidas específicas pueden actuar sobre diversos receptores, entre los principales se encuentran (14):

- Receptor para el factor de desarrollo epidérmico, EGFR (acrónimo derivado del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*), el cual fue el primer miembro de esta familia en ser descrito. EGFR es también conocido como HER1 (acrónimo derivado del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor type 1*) y, en condiciones normales, su actividad es crucial para el desarrollo epitelial y la proliferación celular durante la organogénesis. La sobre-expresión de EGFR, observada hasta en un 80% de diferentes tumores humanos (entre ellos cáncer de colon y recto, gástrico, esofágico, de próstata, pulmonar, etc.), y su capacidad de inducir proliferación celular, es lo que lo convierten en un excelente blanco para la terapia del cáncer, porque ambas propiedades han sido asociadas con un mal pronóstico y con el desarrollo de malignidad.
- Factor de desarrollo vascular endotelial, VEGF (acrónimo derivado del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*). VEGF es un potente factor de estimulación angiogénica que se enlaza a su receptor, la molécula VEGFR, sobre la superficie de las células endoteliales. Tanto su producción como la expresión de su receptor se estimulan por mecanismos de hipoxia celular, muy comunes en los tumores en desarrollo.
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGF (acrónimo derivado del inglés *Platelet Derived Growth Factor*); es uno de los numerosos factores de crecimiento, o proteínas que regulan el crecimiento celular y la división celular. PDGF juega un rol significativo, en especial para la angiogénesis, que implica crecimiento de vasos sanguíneos a partir de tejido vascular existente. La angiogénesis incontrolada es característica del cáncer (15).
- CTLA-4, por su parte, es una proteína de membrana, expresada de manera constitutiva en la superficie de una población de linfocitos T CD4+ denominados reguladores (Treg), que se expresa “de novo” en la membrana de los linfocitos T efectoros de la inmunidad, una vez que estos son activados. A través de CTLA-4, los linfocitos T activados reciben una señal de regulación negativa de la activación y proliferación linfocitaria, “apagándolos” una vez que su función ya no es necesaria.

En el caso de las células Treg, CTLA-4 es utilizado para inducir cambios en las células presentadoras de antígeno (APC; del inglés *Antigen-Presenting Cells*) que las hacen menos eficaces en su función de presentación antigénica a los precursores de las poblaciones de linfocitos T efectores de la inmunidad (14).

- PDL-1 es una proteína transmembrana para el descenso de las respuestas inmunitarias mediante la unión de sus dos receptores inhibidores, el ligando1 de muerte programada (PD-1) y el B7.1. PD-1 es un receptor inhibidor expresado en los linfocitos T tras la activación de los linfocitos T, que se mantiene en estados de estimulación crónica como las infecciones crónicas o el cáncer. Se ha demostrado que hay una elevada expresión de PD-L1 en células tumorales y que esto se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer (16).
- Proteína mTOR (acrónimo derivado del inglés, mammalian Target of Rapamycin) es una serina/treonina quinasa de 289 kDa. La familia de proteínas TOR tiene funciones pleiotrópicas y participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales. La proteína mTOR parece ser una quinasa esencial que se encuentra "corriente abajo" en la ruta de señalización de PI3K. Existen evidencias experimentales sólidas que refuerzan la hipótesis del papel de mTOR como un regulador clave del anabolismo y catabolismo celular, dirigiendo la expansión, crecimiento y proliferación celular (17,18).

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son glicoproteínas especializadas del sistema inmune. Se presentan a partir de células B y presentan la capacidad de reconocer un antígeno específico. A partir de la teoría de generación de hibridomas desarrollada por Köhler y Milstein en 1975, se convirtieron en herramientas esenciales para los ámbitos clínico y biotecnológico, y a través de los años han sido útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas. Los anticuerpos monoclonales, según su origen y su estructura, pueden clasificarse en murinos (provenientes del ratón), quiméricos (una porción de la proteína es humana y la otra de una especie diferente), humanizados (casi toda la molécula es humana y sólo pequeños fragmentos de la secuencia de aminoácidos provienen de otra especie) o enteramente humanos. Este proceso progresivo de humanización responde a la necesidad de reducir su inmunogenicidad y de esta manera, poder usarlos como herramientas en procedimientos diagnósticos *in vivo* tratamientos profilácticos y terapéuticos en seres humanos (19).

Los anticuerpos monoclonales pueden subdividirse en los siguientes tipos:

- Anticuerpos monoclonales simples o puros: en estos, el propio anticuerpo monoclonal constituye el verdadero principio activo. Es el tipo más común en

oncología. La mayoría de los mAbs puros se unen a los antígenos en las células cancerosas, pero algunos actúan al unirse a antígenos en otras células no cancerosas o incluso a proteínas de libre flotación (ejemplos: alemtuzumab, trastuzumab).

- Anticuerpos monoclonales conjugados: son anticuerpos monoclonales asociados a un fármaco de quimioterapia o a un radiofármaco. En este caso el anticuerpo monoclonal actúa como “transportador” del principio activo, ayudando a situarlo en la inmediatez de las células cancerosas, su lugar a acción, soslayando parcialmente sus efectos sobre otras células, disminuyendo así la yatrogenia del tratamiento oncológico (ejemplos: ibritumomab tiuxetan, Ado-trastuzumab emtansina).
- Anticuerpos monoclonales biespecíficos: estos medicamentos están compuestos por partes de dos mAbs diferentes, lo que significa que pueden adherirse a dos proteínas diferentes al mismo tiempo. Un ejemplo es blinatumomab que se utiliza para tratar algunos tipos de leucemia. Una parte del blinatumomab se adhiere a la proteína CD19 que se encuentra en algunas células de leucemia y linfoma. Otra parte se une a CD3, una proteína que se encuentra en las células T. Al unirse a ambas de estas proteínas, este medicamento junta a las células cancerosas y a las células inmunes, lo que se cree provoca que el sistema inmunitario ataque a las células cancerosas (20,21).

Inhibidores de tirosina quinasa: bajo esta compleja denominación se agrupa una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Se sabe que varias proteínas quinasas se activan en las células tumorales y dirigen el crecimiento y progresión del tumor. Por lo tanto, el bloqueo de la tirosin-quinasa (TQ) representa un enfoque racional para el tratamiento antitumoral (22).

El conjunto de quinasas, aproximadamente 518, constituye lo que se denomina el quinoma humano. Estas quinasas intervienen de manera decisiva en la maquinaria de la transducción de señales celulares que son determinantes para el control de la división celular, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. En las células cancerosas el sistema de señalización es muy sofisticado y en esencia involucra a los receptores de tirosina quinasas (RTKI) que inician la cascada de fosforilización que activa múltiples quinasas citoplasmáticas habitualmente del tipo serina/treonina. Una vez fosforilados los RTKI, se inicia la señalización intracelular, siendo sus rutas las siguientes: 1) vía Ras: se trata de una proteína GTP-asa que inicia un proceso de múltiples pasos que incluye Raf, MAP-quinasas y finalmente la transcripción nuclear, 2) vía fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI3K) que fosforila la proteína serina-treonina Akt que a través de m-TOR finalmente genera la transcripción correspondiente, y 3) vía protein-quinasa C (PKC) y Jak/Stat. La disregulación de estos

receptores contribuye decisivamente a la transformación maligna y puede estar motivada por sobreexpresión del receptor, amplificación génica, mutaciones activadoras, sobreexpresión de los ligandos, y /o pérdida de los mecanismos reguladores negativos (23).

Los RTKI más estudiados en cáncer son EGFR, PDGF, KIT, RET, MET, FGF y VEGFR (23).

En algunos pacientes, la terapia con fármacos reduce el tamaño del tumor y prolonga la supervivencia. Aproximadamente el 10 a 20% de los pacientes mejora con interferón alfa-2b o IL-2, aunque la respuesta se mantiene a largo plazo en < 5%. Muchas terapias dirigidas han mostrado ser eficaces en los tumores avanzados: el sunitinib, el sorafenib, el bevacizumab, el pazopanib, el cabozantinib, axitinib y lenvatinib (inhibidores de la tirosina cinasa) y el temsirolimus y el everolimus, que inhiben el blanco de la rapamicina (mTOR) de los mamíferos. Las terapias sistémicas disponibles más recientes para el CCR metastásico que ha progresado con agentes biológicos son nivolumab y pembrolizumab. Estos anticuerpos monoclonales contra PD-1 actúan bloqueando la interacción PD-1/PD-L1 entre células tumorales y células T infiltrantes, bloqueando así la inhibición mediada por la vía PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral (24).

3.2. Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías indicadas en el tratamiento de la condición de salud de interés se realizó verificación en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos cuya indicación aprobada fuera carcinoma renal avanzado o metastásico; así mismo, se verificaron las recomendaciones dadas en GPC como:

- Renal Cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up (25).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Kidney Cancer (26).
- Guía de manejo del carcinoma de células renales de la sociedad Colombiana de urología (6).

De la búsqueda inicial de tecnologías, se realizan las siguientes aclaraciones:

- Respecto al medicamento interleuquina 2, en la base de datos de registros Invima (corte octubre de 2020) se evidencia 1 registro sanitario vencido, es mencionado en esquemas de tratamiento, pero dado que no se tienen registros sanitarios vigentes no se incluye en el posicionamiento.

- En la literatura se recomienda el uso de interferón alfa (IFN-alfa); por ejemplo, en la guía de práctica clínica de la sociedad colombiana de urología se menciona lo siguiente: “El efecto del interferón alfa es especialmente importante en los pacientes con CRM con una histología de células claras, con criterios de riesgo favorable de Motzer y exclusivamente con metástasis pulmonares. Una combinación de bevacizumab en combinación con IFN-alfa ha deparado recientemente mayores tasas de respuesta y supervivencia sin progresión en el tratamiento de primera línea en comparación con la terapia con IFN-alfa”. En base de datos del Invima, se encontró que existen tres subespecies de interferón alfa: “Interferón alfa natural, Interferón alfa 2a e Interferón alfa 2b”, las tres cuentan con indicación autorizada para el tratamiento de carcinoma renal; sin embargo, no se tienen registros vigentes para ninguna subespecie de interferón alfa. En la Anexo 1.1 Listado de registros sanitarios INVIMA, se detalla la información referente a las indicaciones aprobadas y estado de comercialización de estos (27):

Tabla 1. Subespecies de interferón alfa

Principio activo	Indicación Invima	Estado comercialización
Interferón alfa natural	Concentración 1.000.000 U.I: Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis Delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis, leucemia, leucemia mielógena crónica (LMC), trombosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), <u>carcinoma de células renales</u> , tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	3 registros sanitarios vencidos
Interferón alfa 2a	- Carcinoma del sistema linfático o hematopoyético: leucemia de las células pilosas, mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, leucemia mieloide crónica con cromosoma filadelfia (PH-positiva), linfoma non-Hodgkin-NHL, leucemia mielógena crónica-CM, trombocitosis asociada a enfermedades mieloproliferativas. - Neoplasias sólidas: sarcoma de Kaposi asociado al SIDA en pacientes sin antecedentes de infecciones	1 registro sanitario vencido; 1 registro sanitario con pérdida de fuerza ejecutoria; 3 registros sanitarios cancelados

Principio activo	Indicación Invima	Estado comercialización
	oportunistas, <u>carcinoma renal avanzado</u>, melanoma maligno metastásico, melanoma maligno resecado quirúrgicamente sin metástasis linfáticas o a distancia. Enfermedades víricas: pacientes adultos con hepatitis B crónica con indicadores como VHB-ADN positivo, ADN polimerasa positiva, y HBEAG positiva. Pacientes adultos con hepatitis C aguda o crónica con indicadores como anticuerpos VHC positivo, alanina aminotransferasa sérica ALT elevada y sin enfermedad hepática.	
Interferón alfa 2b	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis C crónica; hepatitis Delta crónica; papilomatosis laríngea; retículoendoteliosis leucémica, leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); trombocitosis asociada a LMC; <u>carcinoma de células renales</u>; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyroni; queratosis actínica.	21 registros sanitarios vencidos; 7 registros sanitarios con pérdida de fuerza ejecutoria; 1 registro sanitario cancelado

En los estudios clínicos y Guías de Práctica Clínica (GPC) mencionan de forma genérica el IFN-alfa (y en algunos se hace referencia a interferón alfa-2a); no obstante, dado que este medicamento se emplea en el tratamiento del carcinoma renal avanzado o metastásico en combinación con bevacizumab, se verificó la indicación autorizada por el INVIMA para este último medicamento, encontrando lo siguiente:

“Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: · agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso

avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (IFN). Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV. En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico".

De acuerdo a lo anterior, el medicamento a incluir en el posicionamiento es el interferón alfa 2a, dado que es el mencionado de forma explícita en la indicación del bevacizumab; sin embargo, como se mencionó anteriormente ninguno de los interferones alfa tiene registros sanitarios vigentes, con lo cual no se encuentran autorizados para comercialización en Colombia y solamente el interferón alfa 2b forma parte de los medicamentos incluidos en el listado de medicamentos vitales no disponibles (28); dado esto se realizó verificación en la literatura y con expertos clínicos y no existen diferencias en la acción farmacológica, ni propiedades entre interferón alfa 2a e interferón alfa 2b, siendo en general el interferón alfa una proteína que ocurre naturalmente y que se encuentra en el cuerpo en cantidades pequeñas. El interferón alfa 2a y el interferón alfa 2b son dos isoformas de esta proteína con diferencias estructurales (29). Para realización del análisis de posicionamiento, por decisión del grupo desarrollador se decidió incluir como tecnología a evaluar el interferón alfa 2b, pero, teniendo en cuenta todo lo explicado referente a la indicación Invima del bevacizumab, para avalar esta decisión, se solicitará a la comisión revisora del Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y Alimentos (INVIMA) concepto referente a si esto incurriría en un uso off label del bevacizumab e interferón alfa 2b, y en caso afirmativo se tendría que omitir las recomendaciones dadas en el presente documento referente a dicha intervención.

- El everolimus (perteneciente al grupo de inhibidores de proteína quinasa (L01XE10)) tiene la siguiente indicación aprobada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA): "Pacientes con carcinoma avanzado de células renales (CCR), únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos una terapia anti-VEGF (inhibidor de tirosina quinasa o bevacizumab)"; adicionalmente, en los ensayos clínicos fase III llevados a cabo con esta molécula se evaluó su uso en pacientes con carcinoma metastásico cuya enfermedad presentó progresión después de terapia con otros fármacos, llegando a la conclusión: "El tratamiento con everolimus prolonga la supervivencia libre de progresión en comparación con el placebo en pacientes con carcinoma de células renales metastásico que había progresado con otras terapias dirigidas" (30). Por último, mediante verificación en GPC y consulta con expertos clínicos, se corroboró

que este medicamento se encuentra indicado y se utiliza exclusivamente en escenarios de segunda línea; por lo tanto dado que el abordaje de la evaluación de posicionamiento es en primera línea, esta tecnología no se tendrá en cuenta en el posicionamiento.

- En las recomendaciones de las diferentes GPC se mencionan los siguientes medicamentos pertenecientes al grupo de inhibidores de la tirosina quinasa: tivozanib, cabozantinib y lenvatinib; estos medicamentos aún no se encuentran comercializados en Colombia, por lo tanto, no se incluyen en la evaluación a realizar.
- Finalmente, en las GPC se hace referencia al anticuerpo monoclonal avelumab como parte del tratamiento; pero su indicación autorizada por la agencia regulatoria nacional (INVIMA) es en carcinoma metastásico de Wilms, por lo tanto, tampoco es incluido en la evaluación.

En la Tabla 2 se muestra en detalle los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales.

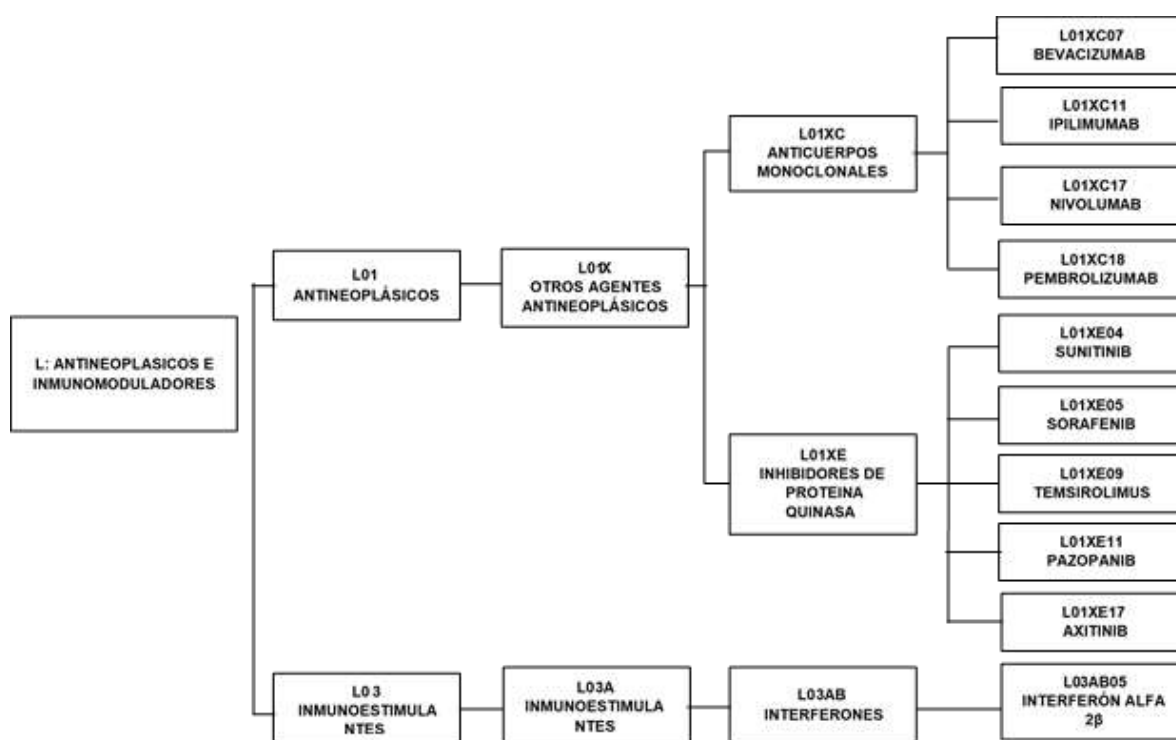
Tabla 2. Principios activos de medicamentos evaluados según sistema ATC.

Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
Anticuerpos monoclonales (L01XC)	Bevacizumab	L01XC07
	Ipilimumab	L01XC11
	Nivolumab	L01XC17
	Pembrolizumab	L01XC18
Inhibidores de la proteína quinasa (L01XE)	Sunitinib	L01XE04
	Sorafenib	L01XE05
	Temsirolimus	L01XE09
	Pazopanib	L01XE11
	Axitinib	L01XE17
Interferones (L03AB)	Interferón alfa 2b	L03AB05

Fuente: elaboración propia

En la Figura 1 se establece la representación según clasificación ATC de los medicamentos indicados para el tratamiento del carcinoma avanzado o metastásico de células renales pertenecientes a los grupos farmacológicos de los anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína quinasa, e interferones.

Figura 1 . Representación de la clasificación ATC de los grupos terapéuticos evaluados en tratamiento de primera línea del carcinoma renal avanzado o metastásico.



Fuente: elaboración propia a partir del del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (31).

3.3. Mecanismo de acción

Interferón alfa 2b:

El interferón alfa se une a un receptor específico en la membrana celular para iniciar la actividad intracelular; se pueden detectar múltiples efectos, incluida la inducción de la transcripción de genes. Inhibe el crecimiento celular, altera el estado de diferenciación celular, interfiere con la expresión del oncogén, altera la expresión del antígeno de la superfi-

cie celular, aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos y aumenta la citotoxicidad de los linfocitos para las células diana (32).

Anticuerpos monoclonales:

Los fármacos clasificados dentro del grupo de anticuerpos monoclonales comparten la característica de ser glicoproteínas; sin embargo, existen muchos tipos de anticuerpos monoclonales, y cada anticuerpo tiene la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Dado lo anterior este grupo no comparte un mecanismo de acción único, sino dependiendo la diana terapéutica tendrán mecanismos de acción específicos. A continuación, se clasifican los mecanismos de acuerdo a dichos blancos terapéuticos:

- mAbs que actúan sobre el factor de desarrollo vascular endotelial, VEGF: El bevacizumab es un fármaco que actúa sobre esta proteína señalizadora; es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une y neutraliza el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), evitando su asociación con los receptores endoteliales Flt-1 y KDR. La unión de VEGF inicia la angiogénesis (proliferación endotelial y formación de nuevos vasos sanguíneos). Se cree que la inhibición del crecimiento microvascular retarda el crecimiento de todos los tejidos (incluido el tejido metastásico) (32).
- mAbs que actúan sobre CTLA-4: Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune antitumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales (33).
- mAbs que actúan sobre PDL-1 (Nivolumab, Pembrolizumab): Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que inhibe selectivamente la actividad de muerte celular programada-1 (PD-1) al unirse al receptor PD-1 para bloquear la unión de los ligandos PD-L1 y PD-L2. Por lo tanto, se altera la señalización negativa del receptor PD-1 que regula la activación y proliferación de las células T. Esto libera la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmune antitumoral. La combinación de nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anti-CTLA-4) da como resultado una función mejorada de las células T que es mayor que la de cualquiera de los anticuerpos solos, lo que resulta en mejores respuestas antitumorales en el melanoma metastásico y el carcinoma de células renales avanzado (32).

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-1 altamente selectivo que inhibe la actividad de la muerte celular programada-1 (PD-1) al unirse

al receptor PD-1 en las células T para bloquear los ligandos PD-1 (PD-L1 y PD-L2) de la unión. El bloqueo de la vía PD-1 inhibe la regulación inmunitaria negativa causada por la señalización del receptor PD-1. Los anticuerpos anti-PD-1 (incluido pembrolizumab) revierten la supresión de células T e inducen respuestas antitumorales.

Inhibidores de proteína quinasa:

Los fármacos pertenecientes a este grupo farmacológico presentan variaciones en su mecanismo de acción, dependiendo de los receptores de proteína quinasa que son su diana. A continuación, se describe su mecanismo de acción, de acuerdo a su blanco terapéutico:

- ITK que actúan sobre el VEGF y/o PDGF (entre otros receptores) (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib): Sunitinib inhibe múltiples RTK que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET).

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa que inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis al inhibir las quinasas RAF intracelulares (CRAF, BRAF y BRAF mutante) y los receptores de quinasas de la superficie celular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3, RET y RET/PTC). Las RAF quinasas son quinasas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.

Pazopanib es un inhibidor de la tirosina quinasa (multicinasas); limita el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis al inhibir los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de la superficie celular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y beta), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1 y -3), receptor de citocina (cKIT), quinasa de células T inducible por receptor de interleucina-2, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y receptor de glicoproteína tirosina quinasa transmembrana (c-Fms).

Axitinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de segunda generación que bloquea la angiogénesis y el crecimiento tumoral al inhibir los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) (32,33).

- ITK que actúan sobre la proteína mTOR (*everolimus*, temsirolimus): El temsirolimus y su metabolito activo, sirolimus, son inhibidores dirigidos de la actividad de la quinasa mTOR (diana mecanicista de la rapamicina). Temsirolimus (y sirolimus) se unen a FKBP-12, una proteína intracelular, para formar un complejo que inhibe la señalización de mTOR, deteniendo el ciclo celular en la fase G1 en las células tumorales. La inhibición de mTOR bloquea la fosforilación aguas abajo de las proteínas ribosómicas p70S6k y S6. En el carcinoma de células renales, la inhibición de mTOR también exhibe actividad anti-angiogénesis al reducir los niveles de HIF-1 y HIF-2 alfa (factores inducibles por hipoxia) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (32).

3.4. Esquemas de dosificación

En la Tabla 3, se presentan los esquemas de dosificación de los esquemas de primera línea en el tratamiento del carcinoma avanzado o metastásico de células renales (32–34):

Tabla 3. Esquemas de dosificación en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado o metastásico

Nivel de Riesgo	Esquema o Principio activo	Código ATC	Tratamiento 1ra línea	Vía de administración	Dosificación ¹
Riesgo favorable	Sunitinib	L01XE04	Estándar	Oral	50 mg una vez al día por 4 semanas de un tratamiento de 6 semanas (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso)
	Pazopanib	L01XE11	Estándar	Oral	800 mg una vez al día
	Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2b	L01XC07	Estándar/Alternativa	Intravenosa	Bevacizumab: 10 mg/Kg cada 2 semanas
		L03AB05		Intramuscular/Subcutánea	Interferón alfa: Dosis usual: 9 MUI 3 veces por semana por 12 meses o hasta progresión de la enfermedad. Se puede iniciar 3 a 6 MUI 3 veces por semana seguido de incrementos hasta 9 MUI dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento.

¹ El peso promedio en adultos que se tomó para el cálculo de las dosis fue 72,81 kg, basándose en las conclusiones del documento: “Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad” del ministerio de Salud y Protección Social (134).

Nivel de Riesgo	Esquema o Principio activo	Código ATC	Tratamiento 1ra línea	Vía de administración	Dosificación ¹
	Pembrolizumab en combinación con axitinib	L01XC18	Estándar	Intravenosa	Pembrolizumab: 200 mg durante 30 minutos en el día 1 cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o (en pacientes sin progresión de la enfermedad) por 35 dosis (alrededor de 24 meses)
		L01XE17		Oral	Axitinib: Dosis inicial: 5 mg dos veces al día sin relación con las comidas; si es tolerado, después de 6 semanas se puede incrementar la dosis a 7 mg dos veces al día. Se puede incrementar a 10 mg o reducir a 3 mg y después a 2 mg basado en los eventos adversos, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Sorafenib	L01XE05	Alternativa	Oral	400 mg dos veces al día; continuar hasta que ya no sea clínicamente beneficioso o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable
Riesgo intermedio	Nivolumab en combinación con ipilimumab	L01XC17	Estándar	Intravenosa	<u>Fase de inducción (ciclos 1 a 4):</u> Nivolumab: 3mg/Kg durante 30 minutos día 1 de ciclo de 21 días. <u>Fase de mantenimiento:</u> Nivolumab (IV) 3 mg/Kg día 1 Repetir ciclo cada 14 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
		L01XC11		Intravenosa	<u>Fase de inducción (ciclos 1 a 4):</u> Ipilimumab: Ipilimumab (IV) 1 mg/Kg durante 30 minutos día 1. Repetir ciclo cada 21 días por un total de 4 ciclos
	Pembrolizumab en combinación con axitinib	L01XC18	Estándar	Intravenosa	Pembrolizumab: 200 mg durante 30 minutos en el día 1 cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o (en pacientes sin

Nivel de Riesgo	Esquema o Principio activo	Código ATC	Tratamiento 1ra línea	Vía de administración	Dosificación ¹
		L01XE17		Oral	progresión de la enfermedad) por 35 dosis (alrededor de 24 meses)
					Axitinib: Dosis inicial: 5 mg dos veces al día sin relación con las comidas; si es tolerado, después de 6 semanas se puede incrementar la dosis a 7 mg dos veces al día. Se puede incrementar a 10 mg o reducir a 3 mg y después a 2 mg basado en los eventos adversos, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2b	L01XC07	Alternativa	Intravenosa	Bevacizumab: 10 mg/Kg cada 2 semanas
		L03AB05		Intramuscular/Subcutánea	Interferón alfa: Dosis usual: 9 MUI 3 veces por semana por 12 meses o hasta progresión de la enfermedad. Se puede iniciar 3 a 6 MUI 3 veces por semana seguido de incrementos hasta 9 MUI dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento.
	Sorafenib	L01XE05	Alternativa	Oral	400 mg dos veces al día; continuar hasta que ya no sea clínicamente beneficioso o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable
	Sunitinib	L01XE04	Alternativa	Oral	50 mg una vez al día por 4 semanas de un tratamiento de 6 semanas (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso)
	Pazopanib	L01XE11	Alternativa	Oral	800 mg una vez al día
Riesgo desfavorable	Nivolumab en combinación con ipilimumab	L01XC17	Estándar	Intravenosa	<u>Fase de inducción (ciclos 1 a 4):</u> Nivolumab: 3mg/Kg durante 30 minutos día 1 de ciclo de 21 días. <u>Fase de mantenimiento:</u> Nivolumab (IV) 3 mg/Kg día 1 Repetir ciclo cada 14 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Nivel de Riesgo	Esquema o Principio activo	Código ATC	Tratamiento 1ra línea	Vía de administración	Dosificación ¹
		L01XC11		Intravenosa	<u>Fase de inducción (ciclos 1 a 4):</u> Ipilimumab: Ipilimumab (IV) 1 mg/Kg durante 30 minutos día 1. Repetir ciclo cada 21 días por un total de 4 ciclos
	Pembrolizumab en combinación con axitinib	L01XC18	Estándar	Intravenosa	Pembrolizumab: 200 mg durante 30 minutos en el día 1 cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o (en pacientes sin progresión de la enfermedad) por 35 dosis (alrededor de 24 meses)
		L01XE17		Oral	Axitinib: Dosis inicial: 5 mg dos veces al día sin relación con las comidas; si es tolerado, después de 6 semanas se puede incrementar la dosis a 7 mg dos veces al día. Se puede incrementar a 10 mg o reducir a 3 mg y después a 2 mg basado en los eventos adversos, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Sorafenib	L01XE05	Alternativa	Oral	400 mg dos veces al día; continuar hasta que ya no sea clínicamente beneficioso o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable
	Sunitinib	L01XE04	Alternativa	Oral	50 mg una vez al día por 4 semanas de un tratamiento de 6 semanas (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso)
	Pazopanib	L01XE11	Alternativa	Oral	800 mg una vez al día
	Temsirolimus	L01XE09	Alternativa	Intravenosa	25 mg una vez a la semana, continúe hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

3.5. Efectos adversos

En la Tabla 4, se presentan los efectos adversos comunes (esperados) y serios (requieren atención médica) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos

empleados en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa, interferón alfa 2b) (32–34):

Tabla 4. Efectos adversos de los principios activos evaluados

Principios activos	Efectos adversos	
	Comunes	Serios
Bevacizumab	- Cardiovascular: hipertensión todos los grados. - Metabólico-endocrino: hiperglucemia, hipomagnesemia, disminución del peso. - Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, indigestión, pérdida de apetito, náuseas, estomatitis, sentido del gusto alterado, vómitos. - Hematológico: hemorragia todos los grados, neutropenia todos los grados. - Inmunológico: enfermedad infecciosa. - Musculoesquelético: artralgia. - Neurológico: dolor de cabeza. - Renal: proteinuria todos los grados. - Respiratorio: disnea, epistaxis, infección de las vías respiratorias superiores. - Otro: Fatiga.	- Cardiovascular: hipertensión grados 3 a 5. - Dermatológico: alteración de la curación de heridas, fascitis necrosante, dehiscencia de suturas. - Gastrointestinal: fístula gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica. - Hematológicas: tromboembolismo arterial, trombosis venosa profunda, neutropenia febril grados 3 a 5, hemorragia grado 3 o superior, leucopenia grado 3 o 4, linfocitopenia grado 3 o 4, anemia hemolítica microangiopática, neutropenia grados 3 a 5, trombocitopenia grado 3 o 4, microangiopatía trombótica. - Hepático: fístula del conducto biliar. - Neurológico: hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible. - Renal: fístula biliar, fístula de pelvis renal, síndrome nefrótico, proteinuria grados 3 a 5, creatinina en suero elevada. - Reproductivo: sangrado vaginal no menstrual, fístula vaginal. - Respiratoria: fístula broncopulmonar, perforación del tabique nasal, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
Ipilimumab	- Dermatológico: prurito (melanoma irresecable o metastásico, melanoma cutáneo con afectación ganglionar, erupción cutánea). - Gastrointestinal: colitis (melanoma irresecable o metastásico 5% a 8%, melanoma cutáneo con afectación ganglionar 16%), diarrea (melanoma irresecable o metastásico 32% a 37%, melanoma cutáneo con afectación ganglionar 49%).	- Cardiovascular: miocarditis, pericarditis. - Dermatológico: dermatitis. - Metabólico endocrino: insuficiencia suprarrenal, trastorno del sistema endocrino, hipogonadismo, hipopituitarismo. - Gastrointestinal: enterocolitis, pancreatitis, perforación del intestino.

	Otros: fatiga (melanoma irresecable o metastásico 34% a 41%, melanoma cutáneo con afectación ganglionar 46%).	- Hematológico: recuento de eosinófilos elevados, anemia hemolítica. - Hepático: hepatitis, hepatotoxicidad. - Musculoesquelético: miositis, polimiositis. - Neurológico: encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, meningitis, neuropatía, neuropatía motora periférica. - Oftálmico: iritis, miositis orbitaria, uveítis. - Renal: nefritis, insuficiencia renal. - Respiratorio: neumonitis.
Nivolumab	- Infeccioso: infección del tracto respiratorio superior - Hematológico: neutropenia, eosinofilia. - Inmunológico: reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad. - Metabólico endocrino: hipotiroidismo, hipertiroidismo, disminución del apetito. - Neurológico: cefalea, mareo. - Ocular: Visión borrosa, ojo seco. - Cardiovascular: hipertensión. - Gastrointestinal: náuseas, diarrea, dolor abdominal, boca seca. - Dermatológico: erupción, prurito, eritema, alopecia. - Músculo esquelético: dolor musculoesquelético, artralgia. - Otros: fatiga, edema (incluyendo edema periférico).	- Infeccioso: neumonía, meningitis aséptica. - Neoplasias: linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi) - Hematológico: linfocitosis hemofagocítica. - Inmunológico: reacción anafiláctica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, sarcoidosis. - Metabólico endocrino: insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, cetoacidosis diabética, acidosis metabólica. - Neurológico: neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, encefalitis. - Cardiovascular: taquicardia, trastornos pericárdicos. - Gastrointestinal: colitis, estomatitis, pancreatitis. - Dermatológico: vitiligo, eritema multiforme, psoriasis, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson. - Músculo esquelético: polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis), rabdomiolisis.
Pembrolizumab	- Hematológico: anemia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia. - Inmunológico: reacción asociada a la perfusión. - Metabólico endocrino: disminución del apetito, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia.	- Infeccioso: neumonía - Hematológico: púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica, aplasia eritrocitaria pura, linfocitosis hemofagocítica - Inmunológico: sarcoidosis, rechazo de trasplantes de órganos sólidos. - Metabólico endocrino: hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal.

	• Neurológicos: cefalea, mareo, letargia, disgeusia. • Ocular: ojo seco, uveítis. • Respiratorio: disnea, tos, neumonitis. • Gastrointestinal: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vomito, estreñimiento, boca seca, colitis. • Dermatológico: erupción, prurito, piel seca, alopecia, eritema. • Otros: fatiga, astenia, edema, pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofríos.	• Neurológicos: neuropatía periférica, epilepsia, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis, síndrome miasténico, meningitis (aséptica). • Ocular: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada • Cardiovascular: hipertensión, arritmia cardíaca (que incluye fibrilación auricular), derrame pericárdico, pericarditis, miocarditis. • Gastrointestinal: pancreatitis, ulceración gastrointestinal, perforación de intestino delgado. • Hepático: hepatitis. • Dermatológico: reacciones cutáneas graves, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso. • Musculo esquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, tenosinovitis. • Renal: nefritis, lesión renal aguda. •
Sunitinib	• Dermatológico: decoloración de la piel, amarillo, piel seca, erupción. • Metabolismo endocrino: hipotiroidismo. • Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, indigestión, enfermedad inflamatoria de la membrana mucosa, pérdida del apetito, náuseas, dolor de la cavidad oral, sentido del gusto alterado, vómito. • Hematológico: anemia, hemorragia, leucopenia, linfocitopenia, trastorno neutropénico. • Hepático: pruebas de función hepática anormales. • Musculoesquelético: dolor en las extremidades. • Neurológico: astenia. • Renal: aumento del nivel de ácido úrico. • Respiratorio: tos, Epistaxis. • Otros: fatiga.	• Cardiovascular: hipertensión, disfunción cardíaca ventricular izquierda, intervalo QT prolongado, Torsades de pointes. • Dermatológico: eritema multiforme, fascitis necrosante, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. • Metabólico endocrino: hipotiroidismo severo. • Gastrointestinal: perforación gastrointestinal, elevación lipasa en suero, pancreatitis. • Hematológico: hemorragia, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, microangiopatía trombótica. • Hepático: hepatotoxicidad, insuficiencia hepática. • Musculoesquelético: necrosis aséptica del hueso de la mandíbula. • Neurológico: síndrome de encefalopatía posterior reversible. • Renal: síndrome nefrótico, proteinuria. • Respiratorio: hemoptisis, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome de recuerdo por radiación, neumonitis. • Otro: síndrome de lisis tumoral.
Sorafenib	• Dermatológico: eritema acral, descamación de la piel, erupción.	• Cardiovascular: hipertensión, todos los grados, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial

	• Metabólico endocrino: hipoalbuminemia, hipofosfatemia, nivel elevado de TSH, pérdida de peso. • Gastrointestinal: dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, aumento del nivel de lipasa sérica, pérdida de apetito, náuseas, amilasa sérica elevada. • Hematológico: linfocitopenia, trombocitopenia. • Inmunológico: enfermedad infecciosa. • Otro: fatiga, dolor.	• grado 3 o 4, crisis hipertensiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, intervalo QT prolongado. • Dermatológico: carcinoma de células escamosas de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. • Gastrointestinal: hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, pancreatitis. • Hematológico: hemorragia. • Hepático: nivel ALT/SGPT elevado grado 3 o superior, nivel AST/SGOT elevado grado 3 o 4, hepatitis. • Neurológico: hemorragia cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible. • Respiratorio: enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia del tracto respiratorio.
Temsirolimus	• Cardiovasculares: edema. • Dermatológicos: rash. • Endocrino metabólico: hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia. • Gastrointestinales: enfermedad inflamatoria de la membrana mucosa, pérdida de apetito, náuseas. • Hematológicos: leucopenia todos los grados, disminución de la hemoglobina todos los grados, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas, neutropenia. • Hepáticos: fosfatasa alcalina elevada, elevación de niveles de AST/SGOT (Aspartato Aminotransferasa/Transaminasa glutámico-oxaloacética Sérica). • Neurológicos: astenia. • Renales: creatinina sérica elevada.	• Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson. • Gastrointestinales: perforación gastrointestinal, perforación intestinal. • Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad, infección oportunista. • Renales: insuficiencia renal. • Respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial, neumonía.
Pazopanib	• Cardiovascular: hipertensión, todos los grados. • Dermatológico: cambio de color del pelo. • Metabólico endocrino: albúmina disminuida todos los grados, hipomagnesemia todos los grados, hiponatremia, hipofosfatemia todos los grados, nivel aumentado de glucosa, sarcoma de tejidos blandos, pérdida de peso. • Gastrointestinal: disminución del apetito todos los grados, diarrea,	• Cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión grado 3 o 4, crisis hipertensiva, disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, infarto de miocardio, intervalo QT prolongado, Torsades de pointes. • Metabólico endocrino: hipotiroidismo. • Gastrointestinal: sangrado del ano, sangrado de la boca, fístula gastrointestinal, perforación

	pérdida del apetito todos los grados, náuseas, vómitos. • Hematológico: leucopenia, todos los grados, neutropenia, todos los grados, trombocitopenia, todos los grados. • Hepático: fosfatasa alcalina elevada. • Inmunológico: linfocitopenia, todos los grados. • Musculoesquelético: dolor musculoesquelético todos los grados, mialgia. • Neurológico: dolor de cabeza. • Respiratorio: disnea. • Otro: dolor oncológico, fatiga.	gastrointestinal, pancreatitis, hemorragia rectal. • Hematológico: hemorragia, leucopenia grado 3 o 4, neutropenia grado 3 o 4, trombocitopenia grado 3 o 4, microangiopatía trombótica, tromboembolismo venoso. • Hepático: nivel ALT/SGPT elevado, nivel de AST/SGOT elevado, hepatotoxicidad, elevación de bilirrubina. • Inmunológico: enfermedad infecciosa, linfocitopenia grado 3 o 4. • Neurológico: accidente cerebrovascular, síndrome de encefalopatía posterior reversible, ataque isquémico transitorio. • Respiratorio: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumotórax, embolia pulmonar fatal.
Axitinib	• Cardiovascular: hipertensión todos los grados. • Dermatológico: síndrome mano-pie debido a la terapia citotóxica, todos los grados. • Metabólico endocrino: pérdida de peso, todos los grados. • Gastrointestinal: estreñimiento, todos los grados, diarrea, pérdida de apetito, náusea, vómito. • Hepático: nivel ALT/SGPT elevado. • Neurológico: astenia. • Otro: dificultad para hablar, fatiga.	• Cardiovascular: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca, crisis hipertensiva. • Gastrointestinal: fístula gastrointestinal, perforación gastrointestinal. • Hematológico: trombosis arterial, trombosis venosa profunda, hemorragia, trombosis venosa. • Neurológico: accidente cerebrovascular, síndrome de encefalopatía posterior reversible, ataque isquémico transitorio. • Oftálmico: trombosis de la vena de la retina. • Respiratorio: embolia pulmonar.
Interferón alfa 2b	• Dermatológicos: alopecia. • Endocrinos metabólicos: disminución de peso. • Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, pérdida del apetito. • Hematológicos: neutropenia. • Hepáticos: elevación de AST/SGOT. • Músculo esqueléticos: dolor músculo esquelético, mialgia. • Neurológicos: astenia, dolor de cabeza. • Psiquiátricos: depresión. • Otros: fatiga, fiebre, síntomas de influenza, escalofríos.	• Cardiovasculares: arritmias cardíacas, cardiomiopatía, hipotensión, infarto, enfermedad de Raynaud, arritmia supra ventricular, taquicardia, vasculitis. • Endocrinos metabólicos: disminución de la velocidad de crecimiento, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia. • Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, pancreatitis. • Hematológicos: anemia, anemia aplásica, trombocitopenia. • Hepáticos: encefalopatía hepática, hepatotoxicidad, falla hepática. • Inmunológicos: enfermedades autoinmunes, reacciones de hipersensibilidad, lupus eritematoso.

		• Musculoesqueléticos: rabdomiólisis. • Neurológicos: accidente cerebrovascular, coma, disminución del estado de la conciencia, encefalopatía. • Oftálmicos: pérdida funcional de la visión, neuritis óptica, hemorragia en la retina, retinopatía, trombosis de la arteria o la vena retinal. • Psiquiátricos: suicidio. • Respiratorios: bronquitis obliterante, neumonía, neumonitis, neumotórax, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, infiltrados pulmonares, sarcoidosis.
--	--	--

3.6. Interacciones medicamentosas

En la Tabla 5, se presentan las interacciones de mayor relevancia con otros medicamentos para los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de proteína quinasa, e interferón alfa 2b. La información fue obtenida de las bases de datos de Up to date y Lexicomp (32,35).

Tabla 5. Interacciones de relevancia de los medicamentos evaluados

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
BEVACIZUMAB			
Antraciclinas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Dipirone	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Sunitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
IPILIMUMAB			
Vemurafenib	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
NIVOLUMAB			
Inmunosupresores	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
PEMBROLIZUMAB			
Análogos de talidomida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Axitinib	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
SUNITINIB			
Bevacizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Ácido fusídico (sistémico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Saquinavir	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción

Temsirolimus	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
SORAFENIB			
Carboplatino	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Irinotecán	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Neomicina	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Paclitaxel	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
TEMSIROLIMUS			
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Ácido fusídico	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Itraconazol	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Sunitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Tacrolimus	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
PAZOPANIB			
Ácido fusídico	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Antagonistas de receptores de histamina (H2)	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Irinotecán	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Inhibidores de la glucoproteína P/ABCB1	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Inhibidores de la bomba de protones	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Tacrolimus	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
AXITINIB			
Inductores (moderados) de inductores CYP3A4	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Inductores (fuertes) de inductores CYP3A4	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Ácido fusídico	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Dabrafenib	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
INTERFERÓN ALFA 2B			
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción

Tizanidina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
------------	--	-------	---------

3.7. Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de proteína quinasa, e interferón alfa 2b, se presentan en el Anexo 1.2 Listado información de vigilancia post – comercialización Anexo 1. Listado de registros sanitarios INVIMA e información de vigilancia post-comercialización. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

3.8. Listado de Registros Sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína quinasa e interferón alfa 2b, se presentan en el Anexo 1. Listado de registros sanitarios INVIMA e información de vigilancia post-comercialización. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a Junio de 2020 (27).

4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

4.1. Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para dar respuesta al interrogante planteado en el objetivo de este posicionamiento. La pregunta de investigación en las que se basó esta revisión de la literatura fue:

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab en combinación con interferón alfa², pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab y temsirolimus como tratamientos de primera línea, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico?

4.1.1. Pregunta y alcance del posicionamiento

La pregunta a responder y los subgrupos de riesgo pronóstico a considerar, según el resultado de consulta a expertos y profesionales, se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICOT.

Población	Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico		
Intervención (Tratamientos de primera línea)	Riesgo favorable: Sunitinib Pazopanib Bevacizumab en combinación con interferón alfa ³ Pembrolizumab en combinación con axitinib Sorafenib	Riesgo intermedio: Nivolumab en combinación con ipilimumab Pembrolizumab en combinación con axitinib Bevacizumab en combinación con interferón alfa Sunitinib Pazopanib Sorafenib	Riesgo desfavorable: Nivolumab en combinación con ipilimumab Pembrolizumab en combinación con axitinib Sunitinib Pazopanib Temsirrolimus Sorafenib
Comparador(es)	Las mismas intervenciones	La mismas intervenciones	Las mismas intervenciones
Desenlaces	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida		

² Se dejó de forma general (alfa) en la pregunta de investigación y en las estrategias de búsqueda para revisar si los estudios fueron realizados en alfa 2a o en alfa 2b.

³ En la sección 4.2 se presentan los diferentes subtipos de interferón y las consideraciones para cada uno a tener en cuenta en el posicionamiento

	Eventos adversos: grado 3 y 4 (escala CTCAE) Tasa de discontinuación del tratamiento
Tipo de estudios	RSL, ECA

Fuente: elaboración propia a partir de consulta en GPC (5,6,8) y consulta a expertos temáticos.

4.1.2. Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta. Su importancia relativa fue calificada según la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) por los expertos como se muestra en la Tabla 7; en el Anexo 11 se presenta el detalle de la clasificación de los desenlaces.

Tabla 7. Clasificación de los desenlaces de acuerdo con la metodología GRADE.

Desenlace	Relevancia
Supervivencia global	Crítico
Supervivencia libre de progresión	Crítico
Tasa de respuesta	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos: grado 3 y 4 (escala CTCAE)	Crítico
Tasa de discontinuación del tratamiento	Crítico

Fuente: elaboración propia

4.1.3. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios que se usaron para dar respuesta a las preguntas de interés que se definieron de acuerdo con la PICO a responder, se presentan a continuación.

4.1.3.1. Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas/metanálisis, experimentos clínicos aleatorizados (ECAs).

4.1.3.2. Población

Estudios que incluyan pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados con carcinoma renal avanzado de células claras por histología. Se define “avanzado” según la clasificación TNM como:

- Estadio IV. Cualquiera de las siguientes dos condiciones:
 - El tumor se ha diseminado a zonas más allá de la fascia de Gerota y llega a la glándula suprarrenal del mismo lado del cuerpo en el que se encuentra el tumor, posiblemente a los ganglios linfáticos, pero no a otras partes del cuerpo (T4, cualquier N, M0).
 - El tumor se ha diseminado a cualquier otro órgano, como los pulmones, los huesos o el cerebro (cualquier T, cualquier N, M1).
- Enfermedad no resecable

4.1.3.3. Intervención

Tratamiento sistémico en primera línea con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Sunitinib
- Pazopanib
- Bevacizumab en combinación con interferón alfa
- Pembrolizumab en combinación con axitinib
- Nivolumab en combinación con ipilimumab
- Pembrolizumab en combinación con axitinib
- Temsirolimus

4.1.3.4. Comparador

Cualquiera de los mismos tratamientos incluidos en la intervención.

4.1.3.5. Desenlaces

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de progresión
- Tasa de respuesta
- Calidad de vida
- Eventos adversos: grado 3 y 4 (según escala CTCAE)
- Tasa de discontinuación del tratamiento.

4.1.4. Criterios de exclusión

- Estudios observacionales no aleatorizados (sólo se incluirán en caso de no existir ECAs que soporten el uso de los medicamentos)
- Estudios publicados en idiomas distintos al español o inglés.
- Estudios con carcinomas mixtos, pero sin análisis por separado para carcinoma de células claras.

- Estudios que evalúen intervenciones como segunda línea sistémica.

4.1.5. Búsqueda de información

Teniendo en cuenta lo anterior, para lograr el objetivo, se propuso realizar una “Síntesis de la Evidencia” a partir de una estrategia escalonada de búsqueda de literatura biomédica, selección y evaluación de la evidencia existente, para dar respuesta a la pregunta PICO identificada por los expertos consultados por el IETS y de acuerdo con los subgrupos de riesgo pronóstico a considerar para el posicionamiento terapéutico.

Se inició con una búsqueda amplia, enfocada inicialmente a la identificación de evidencia resumida en Revisiones Sistemáticas de la literatura (RSL). La Tabla 8 presenta los términos usados para generar la estrategia de búsqueda que se incluye en el Anexo 2.

Tabla 8. Términos descriptores para guiar la búsqueda de literatura.

Términos MeSH definidos para identificar la Población	Carcinoma renal avanzado predominio de células claras metastásico
Términos para identificar la intervención (Tratamientos de primera línea)	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab en combinación con interferón alfa Pembrolizumab en combinación con axitinib Nivolumab en combinación con ipilimumab Temsitrolimus
Filtro de alta sensibilidad de RSL	((("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "meta-analysis"[All Fields]) OR (("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms]) OR "systematic review"[All Fields]))

Fuente: elaboración propia

En agosto de 2020, se realizó una búsqueda sistemática en cinco bases de datos electrónicas. Las bases de datos consultadas fueron:

- MEDLINE (Pubmed)
- Embase (Elsevier)
- The Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Epistemonikos

Las búsquedas en MEDLINE se realizaron limitadas a publicaciones de los últimos 5 años (2015-2020), utilizando el filtro de alta sensibilidad para identificación de revisiones sistemáticas de la literatura. Los resultados de la búsqueda en Epistemonikos se contrastaron con los resultados de las búsquedas en las otras bases de datos. Por último, se buscaron artículos relevantes a partir de las referencias incluidas en los artículos identificados en primera instancia. Las estrategias de búsqueda utilizadas se presentan en el Anexo 2.

A partir de las revisiones sistemáticas obtenidas en la búsqueda electrónica, se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las referencias incluidas en los artículos previamente seleccionados. De igual manera, se revisaron las referencias incluidas en las guías de práctica clínica internacionales más recientemente publicadas con respecto a la condición de salud de interés. Durante el proceso de identificación de artículos, se comentaron los hallazgos con un experto temático con el fin de obtener su opinión sobre la posibilidad de evidencia adicional a la identificada hasta ese momento.

Con el fin de actualizar las revisiones sistemáticas identificadas, se replicaron las búsquedas presentadas por los autores, con el fin de identificar nuevos ECAs, que hubiesen sido publicados posteriormente. Estas búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.
- ClinicalTrials.gov

También se incluyeron las publicaciones correspondientes al seguimiento de los estudios de Rini, 2019 y Motzer 2018. publicados en octubre y noviembre de 2020 (36,37).

4.1.6. Tamización, selección y extracción

Para cada una de las búsquedas realizadas, se generó un reporte con las estrategias de búsqueda desarrolladas y los resultados generales de cada una. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. Las referencias bibliográficas se descargaron de cada base de datos y se gestionaron en el programa Mendeley, en el que se eliminaron las referencias duplicadas.

Dos revisores de forma independiente tamizaron por título y resumen los resultados de las búsquedas. Una vez aplicados los criterios de selección, cada revisor clasificó los estudios en cualquiera de los tres grupos de riesgo pronóstico. Un mismo estudio puede clasificar para más de un grupo:

- Grupo de riesgo favorable, definido por los criterios de la IMDC como puntaje de 0

- Grupo de riesgo intermedio, definido por los criterios de la IMDC como puntaje de 1-2
- Grupo de riesgo desfavorable, definido por los criterios de la IMDC como puntaje de $\geq 3 - 6$.

Los estudios preseleccionados fueron evaluados en texto completo para definir su elegibilidad. Todos los desacuerdos existentes entre los revisores se resolvieron por medio de consenso sin la necesidad de involucrar a un tercer revisor.

Los resultados de esta fase se encuentran resumidos como parte de un diagrama de flujo PRISMA (Anexo 4).

Usando un formato Excel prediseñado, se obtuvo la información de cada estudio que incluye:

- Tipo de estudio
- Características de la población evaluada (estadio de la enfermedad, riesgo pronóstico)
- Intervenciones evaluadas:
 - Tipo de intervención
 - Comparadores
- Número de pacientes en cada grupo de comparación
- Desenlaces evaluados, por cada desenlace:
 - Número de pacientes que desarrollan el desenlace
 - Medida de riesgo
 - Medida de asociación e impacto
 - IC 95% para todas las medidas seleccionadas
 - Curva de supervivencia
 - Mediana de supervivencia

4.1.7. Evaluación de calidad

Para la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas de comparaciones múltiples o comparaciones indirectas (metanálisis en red), se utilizó la herramienta ISPOR (38,39). Esta evaluación fue llevada a cabo por tres en forma independiente.

Para evaluar el riesgo de sesgo en los ECAs se utilizó la herramienta para la evaluación de sesgo de la Colaboración Cochrane (40). Los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas, en todos los casos, usaron esta misma herramienta.

La calidad global de la evidencia que soporta el efecto de las intervenciones sobre cada desenlace se evaluó siguiendo la aproximación GRADE para evidencia sobre intervenciones. Para evaluar la evidencia obtenida a partir de los metanálisis en red, se siguió la aproximación GRADE específica para estudios basados en este tipo de análisis que incluye la evaluación tanto la certeza de la evidencia reportada en las comparaciones directas (ECAs) como en las indirectas (red) (41). Todas estas evaluaciones fueron realizadas por tres revisores en forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

4.1.8. Otras consideraciones

Cuando la búsqueda de evidencia en las RSL identificadas fue mayor a dos años, se procedió a realizar una actualización de ésta, a través de la búsqueda e identificación de estudios primarios más recientemente publicados que pudieran ser elegibles (esto es, cumplir los criterios de selección de la RSL) para completar la evidencia existente.

4.2. Resultados

4.2.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia

Mediante la búsqueda inicial se identificaron un total de 272 referencias (Anexo 2). Los resultados individuales para cada base de datos se presentan en el Anexo 2. Se tamizaron un total de 240 referencias por título y resumen, se preseleccionaron 17 revisiones sistemáticas para revisión por texto completo (10–26). Tras la lectura de texto completo se seleccionaron dos revisiones sistemáticas que incluyen metanálisis en red (57,58).

Aunque las revisiones identificadas habían sido publicadas hace menos de dos años, se procedió a actualizar la búsqueda de ECAs utilizando la misma estrategia de búsqueda publicada como parte de la RS evaluada como de mejor calidad metodológica por la herramienta ISPOR (58). La búsqueda se adelantó en las bases de datos CENTRAL, ClinicalTrials.gov y en el portal WHO ICTRP. Como resultado, de esta búsqueda no se identificaron nuevos ECAs que cumplieran con los criterios de elegibilidad para la pregunta de interés. Información adicional sobre este proceso se encuentra en el Anexo 2 y Anexo 4.

Pese a que, en conjunto, ambas revisiones incluyeron todas las intervenciones de interés, no analizaron la totalidad de desenlaces calificados como críticos e importantes para la toma de decisiones que busca este informe, por tanto, se revisaron los estudios incluidos en las revisiones seleccionadas, en forma individual con el fin de identificar información sobre dichos desenlaces. Se identificó que el desenlace “Calidad de vida” fue reportado en dos estudios (36,59). En el Anexo 7 y Anexo 8 se presenta la información general de los ECAs y los resultados de la evaluación de su riesgo de sesgo.

La relación de las revisiones sistemáticas incluidas y excluidas se encuentra disponible en el Anexo 5 junto con las razones para su exclusión.

4.2.2. Calidad de los estudios incluidos

Se incluyeron dos RSs, Wang 2019 (58) y Hahn 2019 (57) que corresponden a las RSs más recientes y con la mayor cantidad de estudios de interés.

La RS de Wang 2019 (58) se calificó como de calidad global “Alta” de acuerdo con la herramienta ISPOR (calificación 10/10), mientras que la RS de Hann 2019 (57) fue calificada con una calidad global “Baja” (calificación 6/10), debido principalmente a ausencia de reporte sobre el manejo que hacen los autores acerca de los potenciales sesgos relacionados con inconsistencia entre los estudios incluidos.

Los dos ECAs que reportaron el efecto de las intervenciones sobre Calidad de Vida (36,59) tuvieron en general un bajo riesgo de sesgo en los dominios de sesgo de selección, reporte incompleto y selectivo de datos. No obstante, para el dominio de sesgo de información, específicamente en cuanto al cegamiento de personal y participantes, se consideró un alto riesgo de sesgo. Los resultados de esta evaluación de riesgo de sesgo se presentan en el Anexo 7.

4.2.3. Características de los estudios incluidos

La RS de Wang 2019 (58) tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de todos los tratamientos sistémicos disponibles en primera línea para el abordaje del cáncer renal metastásico. En total, incluyó 25 ECAs que aportaron en total 13,010 pacientes. Entre los 25 estudios incluidos, se evaluaron múltiples intervenciones, entre las que se encuentran pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab, bevacizumab en combinación con interferón alfa, sunitinib, temsirolimus y pazopanib. Las intervenciones fueron comparadas de manera directa e indirecta mediante un metanálisis en red de tipo bayesiano, a partir del comparador común sunitinib, que fue tomando como intervención de referencia.

La RS de Hahn 2019 (57) también desarrolló un metanálisis en red con el objetivo de comparar de manera indirecta la eficacia y seguridad de tratamientos de primera línea para cáncer renal metastásico, tanto en la población general como en los subgrupos según riesgo. En esta RS, el riesgo pronóstico se trabajó en dos grupos, riesgo favorable y riesgo intermedio/desfavorable. Hahn 2019 (57) incluyó un total de 12 ECAs, entre los que se evaluaron las intervenciones nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab en combinación con axitinib y sunitinib.

Ambas revisiones evaluaron el efecto de las intervenciones sobre los siguientes desenlaces de interés: 1) Supervivencia global; 2) Supervivencia libre de progresión; 3) Eventos adversos grado 3 y 4; 4) Tasa de discontinuación del tratamiento. Además, Hahn 2019 (57) incluyó el desenlace “Tasa de respuesta”.

Los dos ECAs que reportaron calidad de vida con respecto a las intervenciones de interés fueron Motzer 2013 y Mortzer 2018 (36,59). El estudio de Motzer 2013 (conocido como COMPARZ) (59), es un ECA fase 3 cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de pazopanib vs. sunitinib en pacientes con carcinoma renal metastásico, incluyó un total de 1110 pacientes con una mediana de edad de 61 años. En cuanto a Motzer 2018 (conocido como el estudio CheckMate 214) (36), es también un ECA fase 3 cuyo, objetivo fue evaluar la efectividad de nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib en pacientes con carcinoma renal avanzado, para lo cual incluyeron un total de 1096 pacientes con una mediana de 62 años.

Detalles adicionales sobre los estudios incluidos se encuentran en el Anexo 9.

4.2.4. Síntesis de la evidencia

A partir de la RS de Wang 2019 (58), se tomaron datos sobre cinco de las intervenciones evaluadas por los autores (pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab, bevacizumab en combinación con IFN, sunitinib, temsirolimus y pazopanib) las cuales son de interés para éste informe, por ser parte de los tratamientos sistémicos que cuentan con registro INVIMA y que son comercializados en Colombia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con carcinoma renal avanzado, metastásico, con clasificaciones de riesgo favorable / intermedio / desfavorable. Los resultados acerca del efecto de éstas intervenciones sobre los desenlaces críticos e importantes para la toma de decisiones, así como la calidad global de la evidencia para cada desenlace, se presentan en las tablas de resumen de los hallazgos GRADE (conocidas como SoFt de sus siglas en inglés)(60).

Los metanálisis en red organizan las intervenciones en términos de su eficacia y reportan estos resultados en: Grados de eficacia (ej. el fármaco A es el más efectivo), Probabilidad (ej. fármaco A tiene 70% de ser más efectivo) o como SUCRA (de sus siglas en inglés “Surface Under the Cumulative Ranking Area” (ej. SUCRA para el fármaco A es 80%). Siguiendo la aproximación GRADE para este tipo de evidencia, en este informe se presenta el SUCRA que se obtiene para cada tratamiento (61).

Con respecto al desenlace “Calidad de vida”, solo se incluyen en las tablas SoF los resultados reportados por el estudio de Motzer 2013 (59), ya que es el único que presenta la medida de efecto a partir de la diferencia según el cambio de medias entre la intervención y el comparador, por medio de la escala FKSI-19. En este estudio, pazopanib mostró un cambio en la calidad de vida, significativamente favorable durante los primeros seis meses

de tratamiento, comparado con sunitinib, DM 0.14 (P 0.02). Por otro lado, aunque el estudio de Motzer 2018 (36) no reporta la diferencia en la medida de efecto que refleje el cambio en la calidad de vida asociado a las dos intervenciones incluidas, en el reporte de este estudio se menciona que el cambio de medias para el grupo con nivolumab/ipilimumab fue mayor en comparación del grupo con sunitinib para cada medición durante los primeros 6 meses con una diferencia significativa a favor de nivolumab/ipilimumab ($p < 0.001$).

A continuación, se presentan las tablas de resumen de hallazgos que muestran el efecto de los diferentes tratamientos y sus combinaciones. Teniendo en cuenta que el metanálisis de Wang et al 2019 2019 (58) no reporta los resultados por subgrupos de riesgo, y que varios de los estudios primarios incluidos en él, también muestran resultados agrupando a todos los pacientes, se presentan a continuación los hallazgos, en primer lugar sin diferenciar por tipo de riesgo, luego por cada uno de los subgrupos de riesgo: favorable e intermedio/desfavorable.

4.2.4.1. Desenlaces sin diferenciar por grupo de riesgo

Se presentan los hallazgos obtenidos para los desenlaces supervivencia global, libre de progresión y eventos adversos en grados 3 y 4, a partir de los metanálisis en red. Por lo tanto, en las tablas 9 a 11 se presenta la estimación a partir de comparaciones directas, indirectas y de la red.

Tabla 9. Efectos estimados y evaluación de la certeza de la evidencia para el desenlace supervivencia global (SG) sin diferenciar por grupo de riesgo. Estudio: Wang et al 2019 (58).

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE) estimación directa	Estimación indirecta	Certeza (GRADE) estimación indirecta	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Pembrolizumab en combinación con axitinib	HR: 0,53 (0,38-0,74)	Alta	NR	NR	HR: 0,53 (0,38-0,73)	Alta
Nivolumab en combinación con ipilimumab	HR: 0,63 (0,44-0,89)	Alta	NR	NR	HR: 0,63 (0,50-0,79)	Alta
Temsirolimus	NR	NR	HR: 0,90 (0,67-1,23)	tem vs. IFN: 0,73 (0,58 to 0,92) Alta sun vs. IFN: 0,81 (0,66–0,99) Alta <u>única conexión directa</u>	HR: 0,90 (0,67-1,23)	Moderada (2)
Pazopanib	HR: 0,91 (0,76-1,08)	Moderada (2)	NR	NR	HR: 0,92 (0,80-1,07)	Moderada (2)
Bevacizumab en combinación con IFN-α	NR	NR	HR: 1,02 (0,81-1,30)	bev-IFN vs. IFN: 0,86 (0,73–1,01) (moderada por imprecisión) sun vs. IFN: 0,81 (0,66–0,99)	HR: 1,02 (0,81-1,30)	Moderada (2)

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE) estimación directa	Estimación indirecta	Certeza (GRADE) estimación indirecta	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
				(Alta) <u>única conexión directa</u> Moderada (2)		
Sunitinib	Comparador					
Nivolumab en combinación con ipilimumab vs.	NR	NR	HR: 1,19 (0,80-1,76)	Baja (1)	HR: 1,19 (0,80-1,76)	Baja (1)
Temsirolimus vs.	NR	NR	HR: 1,71 (1,09-2,67)	tem vs, IFN: 0,73 (0,58 to 0,92) sun vs. IFN: 0,81 (0,66–0,99) pembro-axi vs. sunitinib: 0,53 (0,38-0,74) <u>única conexión</u>	HR: 1,71 (1,09-2,67)	NR
Pazopanib vs.	NR	NR	HR: 1,74 (1,21-2,49)	Alta	HR: 1,74 (1,21-2,49)	Alta
Bevacizumab en combinación con IFN-α2	NR	NR	HR: 1,94 (1,29-2,91)	conexión entre: bev-IFN, IFN, sunitinib y pembro-axi	HR: 1,94 (1,29-2,91)	NR
Pembrolizumab en combinación con axitinib	Comparador					
Temsirolimus vs	NR	NR	Sin reporte de datos	tem vs, IFN: 0,73 (0,58 to 0,92) sun vs. IFN: 0,81 (0,66–0,99) nivo-ipi vs. sunitinib: 0,63 (0,44-0,89)	Sin reporte de datos	NR

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE) estimación directa	Estimación indirecta	Certeza (GRADE) estimación indirecta	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Pazopanib vs	NR	NR	Sin reporte de datos	paz vs. sun: 0,91 (0,76-1,08) nivo-ipi vs. sunitinib: 0,63 (0,44-0,89)	Sin reporte de datos	NR
Bevacizumab en combinación con IFN-α2 vs	NR	NR	Sin reporte de datos	bev-IFN vs. IFN: 0,86 (0,73-1,01) sun vs. IFN: 0,81 (0,66-0,99) nivo-ipi vs. sunitinib: 0,63 (0,44-0,89)	Sin reporte de datos	NR
Nivolumab en combinación con ipilimumab	Comparador					
Pazopanib	NR	NR	Sin reporte de datos	paz vs. sun: 0,91 (0,76-1,08) sun vs. IFN: 0,81 (0,66-0,99) tem vs, IFN: 0,73 (0,58 to 0,92)	Sin reporte de datos	NR
Bevacizumab en combinación con IFN-α2	NR	NR	Sin reporte de datos	bev-IFN vs. IFN: 0,86 (0,73-1,01) tem vs, IFN: 0,73 (0,58 to 0,92)	Sin reporte de datos	NR
Temsirolimus	Comparador					
Pazopanib	NR	NR	Sin reporte de datos	paz vs. sun: 0,91 (0,76-1,08) sun vs. IFN: 0,81 (0,66-0,99) bev-IFN vs. IFN: 0,86 (0,73-1,01)	Sin reporte de datos	NR
Bevacizumab en combinación con IFN-α2	Comparador					

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE) estimación directa	Estimación indirecta	Certeza (GRADE) estimación indirecta	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
(1) Serio riesgo de sesgo (2) Seria imprecisión (3) Muy seria imprecisión ^a Seria imprecisión; el IC del 95% incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS). ^b Muy seria imprecisión el IC del 95% muy amplio, incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS). ^c Serio riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización. No es claro el sesgo de selección y de detección. ^d Seria imprecisión: IC del 95% incluye daño apreciable ausencia del efecto y beneficio apreciable. Abreviaturas: bev: bevacizumab; IFN: interferón alfa; NR: no realizada o evaluada; nivo-ipi: nivolumab en combinación con ipilimumab; paz:pazopanib; pembro en combinación con axi: pembrolizumab en combinación con axitinib; sun:sunitinib; tem: temsirlimus.						

Fuente: elaboración propia a partir de (58) y (41).

Tabla 10. Efectos estimados y evaluación de la certeza de la evidencia para el desenlace de supervivencia libre de progresión (SLP) sin diferenciar por grupo de riesgo. Estudio: Wang et al 2019 (58).

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Pembrolizumab en combinación con axitinib	HR: 0.69 (0.57-0.84)	Alta	NR	NR	HR: 0.69 (0.57-0.84)	Alta
Nivolumab en combinación con ipilimumab	HR: 0.82 (0.64-1.05)	Alta	NR	NR	HR: 0.82 (0.68-0.99)	Alta
Temsirlimus	NR	NR	Sin reporte de datos	tem vs. IFN: 0.82 (0.64–1.06) Moderada (2) sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) Moderada (1) única conexión directa, pero existen otras conexiones a través de ttos intermedios	HR: 1.38 (1.03-1.85)	Moderada (1)

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Pazopanib	HR: 1.05 (0.90-1.22)	Baja (1, 2)	NR	NR	HR: 1.05 (0.90-1.22)	Baja (1, 2)
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	HR: 0.65 (0.34-1.24)	Baja (1, 2)	Sin reporte de datos	bev-IFN vs. IFN: 0.71 (0.61–0.83) Alta sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) Moderada (1)	HR: 1.08 (0.91-1.30)	Baja (1, 2)
Sunitinib	Comparador					
Nivolumab en combinación con ipilimumab	NR	NR	HR: 1.19 (0.91-1.56)	Moderada (2)	HR: 1.19 (0.91-1.56)	Moderada (2)
Temsirolimus	NR	NR	HR: 2.00 (1.41-2.83)	tem vs. IFN: 0.82 (0.64–1.06) sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) pembro-axi vs. sunitinib: 0.69 (0.57-0.84)	HR: 2.00 (1.41-2.83)	
Pazopanib	NR	NR	HR: 1.53 (1.19-1.94)	Baja (1, 2)	HR: 1.53 (1.19-1.94)	Baja (1, 2)
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	NR	NR	HR: 1.23 (0.73-2.10)	Muy Baja (1, 3)	HR: 1.23 (0.73-2.10)	Muy Baja (1, 3)
Pembrolizumab en combinación con axitinib	Comparador					

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Temsirolimus	NR	NR	Sin reporte de datos	tem vs. IFN: 0.82 (0.64–1.06) sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) nivo-ipi vs. sunitinib: 0.82 (0.64–1.05)	Sin reporte de datos	NR
Pazopanib	NR	NR	Sin reporte de datos	paz vs. sun: 1.05 (0.90–1.22) nivo-ipi vs. sunitinib: 0.82 (0.64–1.05)	Sin reporte de datos	NR
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	NR	NR	Sin reporte de datos	bev-IFN vs. IFN: 0.71 (0.61–0.83) sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) nivo-ipi vs. sunitinib: 0.82 (0.64–1.05)	Sin reporte de datos	NR
Nivolumab en combinación con ipilimumab	Comparador					
Pazopanib	NR	NR	Sin reporte de datos	paz vs. sun: 1.05 (0.90–1.22) sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) tem vs. IFN: 0.82 (0.64–1.06)	Sin reporte de datos	NR
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	NR	NR	Sin reporte de datos	bev-IFN vs. IFN: 0.71 (0.61–0.83) tem vs. IFN: 0.82 (0.64–1.06)	Sin reporte de datos	NR
Temsirolimus	Comparador					
Pazopanib	NR	NR	Sin reporte de datos	paz vs. sun: 1.05 (0.90–1.22) sun vs. IFN: 0.54 (0.45–0.64) bev-IFN vs. IFN: 0.71 (0.61–0.83)	Sin reporte de datos	NR

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Bevacizumab en combinación con IFN-α2	Comparador					
(1) Serio riesgo de sesgo (2) Seria imprecisión (3) Muy seria imprecisión						
^a Seria imprecisión; el IC del 95% incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS).						
^b Muy seria imprecisión el IC del 95% muy amplio, incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS).						
^c Serio riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización. No es claro el sesgo de selección y de detección.						
^d Seria imprecisión: IC del 95% incluye daño apreciable ausencia del efecto y beneficio apreciable.						
Abreviaturas: bev: bevacizumab; IFN: interferón alfa; NR: no realizada o evaluada; niv-ipi: nivolumab en combinación con ipilimumab; paz:pazopanib; pembro en combinación con axi: pembrolizumab en combinación con axitinib; sun:sunitinib; tem: temsirlimus.						

Fuente: elaboración propia a partir de (58) y (41).

Tabla 11. Efectos estimados y evaluación de la certeza de la evidencia para el desenlace de eventos adversos grados 3 y 4 sin diferenciar por grupo de riesgo. Estudio: Wang et al 2019 (58).

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Pembrolizumab en combinación con axitinib	OR:1.30 (0.76-2.26)	Baja (1, 2)	NR	NR	OR: 1.30 (0.76-2.26)	Baja (1, 2)
Nivolumab en combinación con ipilimumab	OR:0.50 (0.28-0.84)	Alta	NR	NR	OR: 0.50 (0.28-0.84)	Alta

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Temsirolimus	NR	NR	Sin reporte de datos	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia. Probablemente calculado a través de las comparaciones: temsirolimus vs. IFN sorafenib vs. IFN sunitinib vs. sorafenib	OR: 0.24 (0.09-0.69)	NR
Pazopanib	OR:1.04 (0.61-1.84)	Baja (1, 2)	NR	NR	OR:1.04 (0.61-1.84)	Baja (1, 2)
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	No se evaluó este desenlace para esta comparación	NR	Sin reporte de datos	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia. Probablemente calculado a través de las comparaciones: bev-IFN vs. IFN sorafenib vs. IFN sunitinib vs. sorafenib	OR:1.68 (0.86-3.47)	NR
Sunitinib	Comparador de referencia					
Nivolumab en combinación con ipilimumab	NR	NR	OR: 2.60 (1.25-5.64)	Moderada (1)	OR: 2.60 (1.25-5.64)	Moderada (1)
Temsirolimus	NR	NR	OR: 0.18 (0.06-0.57)	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia (conexión:	OR: 0.18 (0.06-0.57)	NR

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
				tem, IFN, sor, sun, pembro-axi)		
Pazopanib	NR	NR	OR: 0.81 (0.37-1.70)	Baja (1, 2)	OR: 0.81 (0.37-1.70)	Baja (1, 2)
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	NR	NR	OR: 1.31 (0.54-3.15)	No hay un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia (conexión: bev-IFN, IFN, sor, sun, pembro-axi)	OR: 1.31 (0.54-3.15)	NR
Pembrolizumab en combinación con axitinib	Comparador de referencia					
Temsirolimus	NR	NR	OR: 0.48 (0.16, 1.61)	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia (conexión: tem, IFN, sor, sun, nivo-ipi)	OR: 0.48 (0.16, 1.61)	NR
Pazopanib	NR	NR	OR: 2.10 (1.00, 4.67)	Baja (1, 2)	OR: 2.10 (1.00, 4.67)	Baja (1, 2)
Bevacizumab en combinación con IFN- α 2	NR	NR	OR: 3.37 (1.39, 8.41)	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia (conexión: bev-IFN, IFN, sor, sun, nivo-ipi)	OR: 3.37 (1.39, 8.41)	NR
Nivolumab en combinación con ipilimumab	Comparador de referencia					

Comparación	Estimación directa	Certeza (GRADE)	Estimación indirecta	Certeza (GRADE)	Estimación en red (IC 95%)	Certeza (GRADE)
Temsirolimus	NR	NR	OR: 0.14 (0.06, 0.30)	IFN vs. tem: OR 3.36 (1.70, 7.03) Moderada (1) IFN vs. bev-IFN: OR 0.48 (0.33, 0.68) Alta Moderada (1)	OR: 0.14 (0.06, 0.30)	Moderada (1)
Pazopanib	NR	NR	OR: 0.62 (0.26, 1.46)	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia (conexión: bev-IFN, IFN, sor, sun, pazopanib)	OR: 0.62 (0.26, 1.46)	NR
Bevacizumab en combinación con IFN-α2	Comparador de referencia					
Pazopanib	NR	NR	OR: 0.23 (0.07, 0.74)	No se tiene un loop de primer orden del cual se pueda escoger la certeza de la evidencia (conexión: paz, sun, bev-IFN, IFN, tem)	OR: 0.23 (0.07, 0.74)	NR
Temsirolimus	Comparador de referencia					

(1) Serio riesgo de sesgo (2) Seria imprecisión (3) Muy seria imprecisión

^a Seria imprecisión; el IC del 95% incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS).

^b Muy seria imprecisión el IC del 95% muy amplio, incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS).

^c Serio riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización. No es claro el sesgo de selección y de detección.

^d Seria imprecisión: IC del 95% incluye daño apreciable ausencia del efecto y beneficio apreciable.

Abreviaturas: bev: bevacizumab; IFN: interferón alfa; NR: no realizada o evaluada; nivo-ipi: nivolumab en combinación con ipilimumab; paz:pazopanib; pembro en combinación con axi: pembrolizumab en combinación con axitinib; sun:sunitinib; tem: temsirolimus.

Fuente: elaboración propia a partir de (58) y (41).

Fue mayor la supervivencia global en el grupo pembrolizumab más axitinib y nivolumab más ipilimumab en comparación con el sunitinib (calidad de la evidencia: alta); así mismo, fue mayor la supervivencia global en el grupo pembrolizumab más axitinib comparado con temsirolimus (calidad de la evidencia de la red no evaluada por no disponibilidad de comparaciones directas o indirectas), pazopanib (calidad de la evidencia: alta) y bevacizumab en combinación con IFN- α 2 (calidad de la evidencia de la red no evaluada por no disponibilidad de comparaciones directas o indirectas). No se encontraron diferencias al hacer la comparación entre pembrolizumab más axitinib y nivolumab más ipilimumab (calidad de la evidencia: baja).

Así mismo, fue mayor la supervivencia libre de progresión en el grupo pembrolizumab más axitinib comparado con sunitinib (calidad de la evidencia: alta); sin embargo, no se encontraron diferencias entre el grupo nivolumab más ipilimumab versus sunitinib (calidad de la evidencia: alta), entre el grupo pazopanib versus sunitinib (calidad de la evidencia: baja) y el grupo bevacizumab en combinación con IFN- α 2 versus sunitinib (calidad de la evidencia: baja).

En relación con la frecuencia de eventos adversos en grados 3 y 4 se encontraron diferencias a favor de nivolumab en combinación con ipilimumab y de temsirolimus frente a pembrolizumab en combinación con axitinib, de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib y de temsirolimus frente a cualquiera de las siguientes moléculas: bevacizumab en combinación con interferón alfa, pazopanib, sorafenib y sunitinib. La calidad de la evidencia para este desenlace fue moderada a baja; en algunos escenarios no se pudo estimar debido a la falta de comparaciones indirectas de primer orden para escoger la certeza en la evidencia.

4.2.4.2. Desenlaces en los pacientes de riesgo favorable

Se presentan los resultados de las estimaciones los pacientes con riesgo favorable para los desenlaces: supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta. Los metanálisis no incluyeron estimaciones para los desenlaces de supervivencia global, seguridad y calidad de vida en población de riesgo favorable.

Tabla 12. Desenlaces en pacientes de riesgo favorable. Estudio Hahn et al 2019 (57).

Intervención	Efecto relativo (95% IC)	Certeza de la evidencia
Desenlace 1: Supervivencia libre de progresión		
Pembrolizumab en combinación con axitinib	HR 0.84 (0.53–1.34)	Moderada ^a .

Nivolumab en combinación con ipilimumab	HR 1.98 (1.14–3.41)	Alta
Sorafenib	HR: 1.30 (0.87–1.94)	Baja ^{c,d}
(Sunitinib)	Comparador de referencia	Comparador
Desenlace 2: Tasa de respuesta global		
Nivolumab en combinación con ipilimumab	OR 0.40 (0.22–0.73)	Alta
(Sunitinib)	Comparador de referencia	Comparador
^a Sería imprecisión; el IC del 95% incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS). ^b Muy sería imprecisión el IC del 95% muy amplio, incluye daño apreciable, ausencia del efecto y beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%), no cumple con el tamaño óptimo de muestra (OIS). ^c Serio riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización. No es claro el sesgo de selección y de detección. ^d Sería imprecisión: IC del 95% incluye daño apreciable ausencia del efecto y beneficio apreciable.		

Fuente: elaboración propia a partir de (57) y (41).

Fue menor la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global para el grupo nivolumab en combinación con ipilimumab versus sunitinib (calidad de la evidencia: alta). No se encontraron diferencias en las demás comparaciones (sunitinib versus sorafenib, calidad de la evidencia: baja; sunitinib versus pembrolizumab más axitinib, calidad de la evidencia: moderada).

4.2.4.3. Desenlaces en los pacientes de riesgo intermedio/desfavorable

Se presentan los resultados de las estimaciones los pacientes con riesgo intermedio/desfavorable para los desenlaces: supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta.

Tabla 13. Desenlaces de pacientes de riesgo intermedio/desfavorable. Estudio: Hahn et al 2019 (57).

Intervención	Efecto relativo (95% IC)	Certeza de la evidencia
Desenlace 1: Supervivencia global		
Pembrolizumab en combinación con axitinib	HR 0.50 (0.35–0.71)	Alta

Nivolumab en combinación con ipilimumab	HR 0.66 (0.54–0.80)	Alta
(Sunitinib)	Comparador de referencia	Comparador
Desenlace 2: Supervivencia libre de progresión		
Pembrolizumab en combinación con axitinib	HR 0.67 (0.53–0.85)	Alta
Nivolumab en combinación con ipilimumab	HR 0.76 (0.65–0.89)	Alta
Sorafenib	HR 1.14 (0.82–1.57)	Baja ^{a,b}
(Sunitinib)	Comparador de referencia	Comparador
Desenlace 3: Tasa de respuesta global		
Nivolumab en combinación con ipilimumab	OR 1.94 (1.39–2.70)	Alta
(Sunitinib)	Comparador de referencia	Comparador
^A Serio riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización. No es claro el sesgo de selección y de detección.		
^B Seria imprecisión: IC del 95% incluye daño apreciable ausencia del efecto y beneficio apreciable.		

Fuente: elaboración propia a partir de (57) y (41).

Fue mejor la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta global en el grupo nivolumab en combinación con ipilimumab que en el grupo sunitinib; así mismo, la supervivencia global y supervivencia libre de progresión para el grupo pembrolizumab en combinación con axitinib versus el grupo sunitinib; la calidad de la evidencia para estas comparaciones y desenlaces fue alta.

5. Componente evaluación económica

5.1. Metodología

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros y métodos utilizados para el modelo de evaluación económica y cada una de las fuentes de información que fueron discutidos entre los expertos clínicos que participaron en representación de la Asociación

Colombiana de
Nefrología e Hipertensión Arterial, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, la Sociedad Colombiana de Urología, y el grupo desarrollador.

5.1.1. Problema de decisión

El problema de decisión se plantea como una pregunta de investigación económica, elaborada a través del acrónimo PICO (P: Población; I: Intervención; C: Comparadores; O: Desenlaces, del inglés *Outcome*). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con los expertos clínicos invitados a participar de este proceso. Para más información al respecto, consultar el informe de participación (Anexo 12), en donde se detallan las reuniones y los aportes realizados para la elaboración de esta evaluación económica.

5.1.1.1. Población objetivo

El carcinoma renal (CR) es la lesión sólida más frecuente en el riñón y representa aproximadamente el 80-85% de todos los tumores renales (5). Además, dentro de los detectados, entre el 80 y 90% son carcinomas renales de células claras (CRcc) (5). Para este estudio, se consideran pacientes con diagnóstico de CR avanzado metastásico con predominio de células claras. Se abordan pacientes mayores de 18 años que requieren tratamiento sistémico oncológico, lo que los ubica en el estadio IV de la enfermedad separados en tres grupos de riesgo diferentes: favorable, intermedio y desfavorable. Esta clasificación por tipo de riesgo fue validada por un grupo de expertos clínicos y es referente en las GPC (5,6,8).

Con relación a la clasificación de la enfermedad, las características anatómicas e histológicas clásicas tienen un valor pronóstico limitado, donde el factor de pronóstico clínico más importante es el estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, por sus siglas en inglés). De esa forma, desde 1999 se han identificado seis variables como factores de riesgo (FR) de supervivencia corta:

- Estado funcional de Karnofsky < 80%.
- Nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de lo normal.
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento menor a un año.

- Calcio

corregido por encima del límite superior de lo normal.

- Plaquetas mayores que el límite superior de lo normal.
- Neutrófilos mayores que el límite superior de lo normal.

Estos factores se combinan para estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: riesgo favorable (con 0 factores de riesgo), intermedio (de 1 a 2 factores de riesgo) y desfavorable (con 3 o más factores de riesgo) (8). La clasificación inicial de un paciente entre los grupos de riesgo determinara el curso del tratamiento farmacológico, tal y como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.

Población	Tipo histológico	Nivel de gravedad	Nivel de riesgo	Especificaciones	Grupo farmacológico
Adultos mayores de 18 años	Carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras	Estadio IV (T4, N0, N1, M0 y M1)*	Riesgo favorable	0 FR**	Anticuerpos monoclonales Inhibidores de la proteína quinasa Interferones
			Riesgo intermedio	1 - 2 FR**	Anticuerpos monoclonales Inhibidores de la proteína quinasa Interferones
			Riesgo desfavorable	≥ 3 FR**	Anticuerpos monoclonales Inhibidores proteína quinasa Inhibidores de mTOR

*T4: Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota, N0: sin metástasis a nodos linfáticos regionales, N1: metástasis a nodo linfático regional único, M0: sin metástasis a distancia y M1: con metástasis a distancia

****FR:** Factores de riesgo.

Fuente: Guía de manejo del carcinoma de células renales (5).

5.1.1.2. Alternativas de comparación

Para el tratamiento del CR metastásico se recomienda una terapia sistémica que podría mejorar la supervivencia libre de progresión de los pacientes (6). En ese sentido, las intervenciones incluidas en este posicionamiento son sunitinib, pazopanib, bevacizumab en combinación con interferón alfa (IFN), sorafenib, pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab, y temsirolimus; las cuales están indicadas según las categorías de riesgo mencionadas anteriormente, ya que tanto la historia tumoral como la estratificación del riesgo son claves al momento de definir el tratamiento de la enfermedad.

Las alternativas evaluadas se centran en el uso de inhibidores de la proteína quinasa en monoterapia y terapia combinada con anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales también fueron considerados en monoterapia y combinados con interferones. Además, para la categoría de riesgo desfavorable se recomienda el uso de inhibidores de la mTOR (mammalian Target of Rapamycin), como se muestra en la Tabla 15. Estos grupos farmacológicos fueron definidos como resultado de la evaluación de efectividad y seguridad y el panel de expertos clínicos.

Tabla 15. Grupo farmacológicos de acuerdo con la población

Población	Categoría de riesgo	Grupo farmacológico
Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras que requieran tratamiento sistémico oncológico	Riesgo favorable (0 FR*)	Inhibidores de la proteína quinasa
		Anticuerpos monoclonales en combinación con Interferones
		Anticuerpos monoclonales en combinación con Inhibidores de la proteína quinasa
	Riesgo intermedio (1-2 FR*)	Anticuerpos monoclonales
		Anticuerpos monoclonales en combinación con Inhibidores de la proteína quinasa
		Anticuerpos monoclonales en combinación con Interferones

Población	Categoría de riesgo	Grupo farmacológico
	Riesgo desfavorable (≥ 3 FR*)	Inhibidores de la proteína quinasa
		Anticuerpos monoclonales
		Anticuerpos monoclonales en combinación con
		Inhibidores de la proteína quinasa
		Inhibidores de mTOR

Fuente: Guía de manejo del carcinoma de células renales (5), ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (8)

5.1.1.3. Desenlaces

De acuerdo con las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (62), se propone como desenlace principal los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) dado que se espera que la calidad de vida del paciente este comprometida por el tiempo de progresión de la enfermedad.

En ese sentido, las GPC y las guías del manejo de la enfermedad indican que la calidad de vida de los pacientes con CR metastásico se ve comprometida dependiendo de la categoría de riesgo en la que se encuentre, donde la categoría de riesgo desfavorable compromete en mayor medida la calidad de vida, debido a que el paciente se ve afectado por 3 o más factores de riesgo y la progresión de la enfermedad ocurre en menor tiempo comparado con los otros grupos de riesgo (8).

Dado esto, el tratamiento sistémico oncológico, de acuerdo con cada categoría de riesgo, está diseñado para impactar en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, las tasas de respuesta y de discontinuación, y evitar los eventos adversos; de tal forma que pueda contribuir en aumentar la calidad de vida de los pacientes con esta condición. Por su parte, la calidad de vida también dependerá de los estadios de salud. En este caso, los pacientes en un estadio libre de progresión tienen mejor calidad de vida que aquellos pacientes que están en progresión de la enfermedad (63–65).

Así mismo, se considera el efecto que tienen los eventos adversos sobre la calidad de vida, ya que existe la probabilidad de ocurrencia de estos eventos cuando el paciente se encuentra en libre progresión y revelan un detrimento de la condición de salud que puede incluso poner en riesgo la vida del paciente. Es así como, los AVAC se podrán ver afectados por el grupo de riesgo, el estadio de la enfermedad y la frecuencia de los eventos adversos de cada tratamiento.

evaluación económica

5.1.1.4. Pregunta de

¿Cuál es la razón de costo-efectividad de sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab en combinación con interferón alfa, pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab y temsirolimus como tratamiento de primera línea para los pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal avanzado metastásico con predominio de células claras que requieran tratamiento sistémico oncológico?

5.1.2. Horizonte temporal

En Colombia, el cáncer renal presenta una incidencia de 1,9 por cada 100 mil habitantes (66). Según cifras de Globocan, se diagnostican alrededor de 208 mil casos de este cáncer en todo el mundo y se estima que mueren cerca de 100 mil personas cada año por esta causa (67).

El horizonte temporal definido para pacientes mayores de 18 años diagnosticados con carcinoma renal metastásico con predominio de células claras (CRm), se determina a partir del momento en el cual se establece que no es recomendable realizar quimioterapia y se inicia un tratamiento sistémico oncológico. Según el ECOG, la tasa de supervivencia específica de la enfermedad a 5 años es de 32% para la categoría de riesgo favorable, 19,5% para riesgo intermedio y 0% para riesgo desfavorable (2). En ese sentido y de acuerdo con la evidencia de la literatura, se plantea un horizonte vital de los pacientes de 5 años.

5.1.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, la cual en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

5.1.4. Tasa de descuento

En el caso base, se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud equivalente al 5% anual (62). Adicionalmente, se realizan análisis de sensibilidad de esta variable entre 0% y 10%.

5.1.5. Modelo de decisión

Para estimar los costos y resultados esperados de las alternativas de comparación, se diseña un modelo analítico que refleje la historia natural de la enfermedad, su relación con las alternativas de comparación, y que permita incorporar la evidencia relevante. Para ello, se realizó una revisión de la literatura de evaluaciones económicas publicadas.

La búsqueda se realizó en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed, EMBASE, Wiley Online Library y Google Scholar, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés. En cada base de datos se realizó una búsqueda por cada grupo de riesgo. En el Anexo 3 se presentan los protocolos de búsqueda para cada base de datos y se muestra en el Anexo 10 el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección (62).

Se identificaron 2.289 documentos únicos, después de ser revisados a partir de título y resumen se excluyeron 2.239 estudios, dado que no eran evaluaciones económicas, la población y las alternativas evaluadas eran diferentes a la del objeto de análisis, analizaban tratamientos de segunda línea, eran resúmenes o estaban disponibles en idiomas diferentes al inglés o español. Por su parte, los criterios de inclusión de los estudios estuvieron basados en la población de estudio, alternativas evaluadas y tratamiento de primera línea y, particularmente, si no eran evaluaciones económicas, pero cumplían con los criterios anteriormente mencionados, se decidieron incluir por considerarse insumos potenciales para obtener información de costos, efectividad o eventos adversos.

De esta forma, se obtienen 50 referencias potenciales para evaluar en texto completo, de las cuales se encontró que el 54% son evaluaciones económicas (específicamente análisis de costo-efectividad y costo-utilidad), 24% son estudios que se han identificado como insumos potenciales para información de eventos adversos y datos de efectividad a partir de revisiones de literatura, GPC y metanálisis, 20% son análisis de costos y el 2% restante son análisis de impacto presupuestal.

Entre los 27 estudios de evaluación económica identificados, se encontraron artículos de diversos países como Reino Unido, Finlandia, Grecia, Serbia, Italia, Estados Unidos, España, Canadá, China, Italia, Inglaterra, Argentina y México. Todos los artículos evaluados incluyen alguna de las alternativas que se pretenden evaluar en este estudio, además de otras alternativas que no fueron incluidas para el tratamiento de primera línea como interleukin-2, cabozantinib y everolimus (68–74).

Con relación a la perspectiva, se encontró que aproximadamente el 44% usa la perspectiva del tercer pagador, el otro 44% lo hace desde la perspectiva del sistema de salud, el 4% desde la perspectiva de la sociedad y el porcentaje restante no reporta la perspectiva bajo la cual se realiza el estudio.

Por su parte, referente al horizonte temporal es posible identificar que solo el 7% de los estudios utilizan un horizonte temporal igual o menor a 3 años (75,76). Aproximadamente, el 22% de los trabajos usa un horizonte de 5 o 6 años (71,77–81), el 37% incorporan un horizonte temporal de 10 años (68,72,82–89), 30% de los estudios igual o mayor a 20 años (69,70,73,74,90–93) y el porcentaje restante no es claro con la definición del horizonte temporal (94). En cuanto a los ciclos de tratamiento para evaluar el horizonte temporal, los artículos definen ciclos de 1, 4 o 6 semanas de acuerdo con las alternativas evaluadas, ya que el tiempo de administración del tratamiento es diferente en cada alternativa.

Con relación a la estructura de modelación, se encontró que el 89% aplican modelos Markov o modelos de análisis de supervivencia particionada, donde el común denominador de estos es la definición de los tres estadios básicos que componen el modelo: libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Sin embargo, entre estos estudios algunos realizan modificaciones a los estadios básicos como, por ejemplo, dividir el estado libre de progresión en con eventos adversos y sin eventos adversos (71), o dividir el estado con progresión en tratamiento de segunda línea y cuidados paliativos (76,80,83,85,87,95). Por otra parte, el porcentaje restante de los artículos analizados (11%) utiliza modelos de simulación de eventos discretos, donde usan datos a nivel de pacientes (73,74,94). Finalmente, frente a los desenlaces se observa que todos los estudios analizados utilizan alguno de los siguientes desenlaces: años de vida ganados (LYs, por sus siglas en inglés), años de vida libres de progresión (PFLYs, por sus siglas en inglés) y años de vida ajustados por calidad (QALYS, por sus siglas en inglés, o AVAC).

Dentro de los estudios que utilizan modelos y supuestos similares, como los modelos de Markov y análisis de supervivencia particionada, se encuentra la primera evaluación económica seleccionada que compara la costo-efectividad del temsirolimus versus interferón alfa en el Reino Unido (82). El modelo supone tres estadios: libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Como insumos de modelo se incluye el área bajo las curvas de supervivencia para definir el número de pacientes en cada estadio y, por el lado de los costos, incluyen el costo de medicamentos y costos de uso de recursos médicos. Además, en el estadio de progresión de la enfermedad, se incluyen los costos de los cuidados paliativos. Los principales resultados apuntan a que el temsirolimus reporta beneficios adicionales comparado contra el interferón alfa; sin embargo, los costos son mucho más altos.

En la segunda evaluación (77), se comparan pazopanib versus sunitinib en Italia y tiene una estructura de modelación similar a la anterior. No obstante, a diferencia del modelo propuesto por Hoyle et al, 2010 (82), se incluye el efecto en la disminución de los AVAC por la incidencia y duración de los eventos adversos en el estadio libre de progresión. Además, se incluye los cuidados paliativos como el costo asociado al estadio de progresión de la enfermedad. Los resultados muestran que para el caso base sunitinib es dominado por pazopanib con una relación incremental de costo efectividad de € 347008 por años de vida libres de progresión.

Por su parte, la tercera evaluación seleccionada analiza el nivolumab en combinación con ipilimumab comparado contra sunitinib desde la perspectiva del tercer pagador en Estados Unidos (89). En este trabajo se adopta un horizonte temporal de 10 años e incluyen en el costo del estadio de progresión de la enfermedad la segunda línea de tratamiento. Este artículo, al igual que los anteriores, establece una estructura básica de un análisis de supervivencia particionada y tiene en cuenta el impacto de los eventos adversos en los AVAC y los costos asociados al modelo. Los resultados del modelo apuntan a que nivolumab en combinación con ipilimumab es dominante con una relación incremental de USD 125739 por AVAC y es costo-efectivo en comparación con sunitinib, dado que se encuentra por debajo del umbral teórico para el caso de Estados Unidos (USD 150000/AVAC).

En esa misma línea, un cuarto estudio compara las mismas alternativas del estudio realizado por Reinhorn, 2019 (89); sin embargo, utilizan un horizonte temporal de 40 años desde la perspectiva del Sistema de Salud italiano (93). De forma similar a los estudios anteriores, utilizan un modelo de supervivencia particionada con tres estadios: supervivencia libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Los resultados del modelo sugieren que la razón incremental del nivolumab en combinación con ipilimumab es € 42521 por AVAC versus sunitinib para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico en riesgo intermedio o desfavorable.

Un quinto estudio compara soranefib y bevacizumab en combinación con interferón alfa versus sunitinib, con un horizonte temporal de 5 años desde la perspectiva del Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) (80). En este se aplica un modelo de Markov con cuatro estadios: primera línea hasta la progresión, segunda línea con progresión, cuidados paliativos y muerte. Además, se considera la presencia de efectos secundarios o eventos adversos relacionados con los tratamientos. El modelo concluye que sunitinib es la alternativa dominante y resulta costo-efectiva para el tratamiento de primera línea en el IMSS.

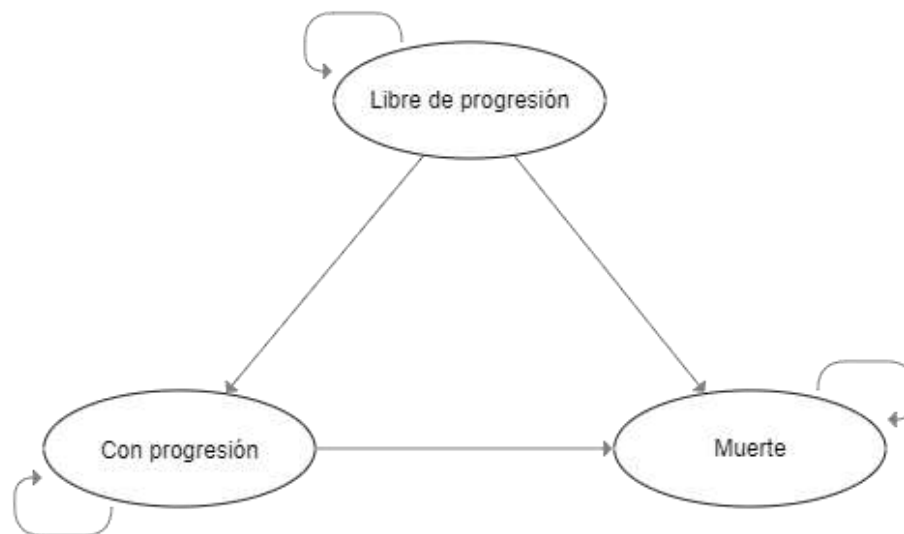
Una sexta evaluación realiza una comparación entre pembrolizumab en combinación con axitinib versus sunitinib desde la perspectiva del tercer pagador en China (92). Para esta evaluación se realiza un modelo Markov donde los pacientes ingresan a un estadio de la

progresión y son tratados con sunitinib o pembrolizumab en combinación con axitinib hasta la progresión de la enfermedad o presencia de eventos adversos graves. Los pacientes pueden permanecer en ese estadio o pueden pasar a la progresión de la enfermedad o la muerte. Por su parte, en el estadio de progresión de la enfermedad, los pacientes podrían recibir tratamientos posteriores hasta la muerte. Los resultados del modelo indican una relación incremental de costo-efectividad para pembrolizumab en combinación con axitinib de USD 55185 por AVAC frente a sunitinib. No obstante, no puede ser considerado costo-efectivo bajo un umbral definido en USD 29306 por AVAC.

Otro estudio realiza una evaluación económica de sunitinib comparado con interferón alfa para Canadá (85). En este se aplica un modelo de Markov con los siguientes estadios: supervivencia libre de progresión en primera línea, segunda línea de tratamiento, supervivencia con cuidados paliativos, muerte debido a cáncer o muerte por otras causas. Para las probabilidades de transición se hace uso de la extrapolación de las curvas de Kaplan-Meier (KM). Los resultados del modelo señalan una relación incremental de costo-efectividad de USD 144 por AVAC para sunitinib comparado con interferón alfa.

Con base en los estudios mencionados anteriormente, se propone el modelo de decisión representado en la Figura 2. El modelo es de tipo Markov con tres estadios de salud: libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Una vez diagnosticados con la condición de salud previamente mencionada, toda la población del modelo entra al estadio de libre de progresión, donde reciben tratamiento. Este es un estadio bajo el cual la enfermedad se encuentra controlada y el tratamiento está siendo efectivo. En libre progresión, los pacientes pueden presentar eventos adversos asociados al tratamiento; sin embargo, la inclusión de la presencia de eventos adversos no afecta la probabilidad de progresión de la enfermedad, pero si influye en la calidad de vida e incrementa los costos asociados (71). De allí, los pacientes pueden moverse a un estadio de progresión de la enfermedad, donde el paciente recibe tratamiento de segunda línea o cuidados paliativos, o mueren. De progresión de la enfermedad, la próxima transición es la muerte. Este es el único estadio absorbente del modelo. En este contexto, los pacientes solo pueden avanzar hacia estadios más graves de la enfermedad.

Figura 2. Modelo de decisiones.



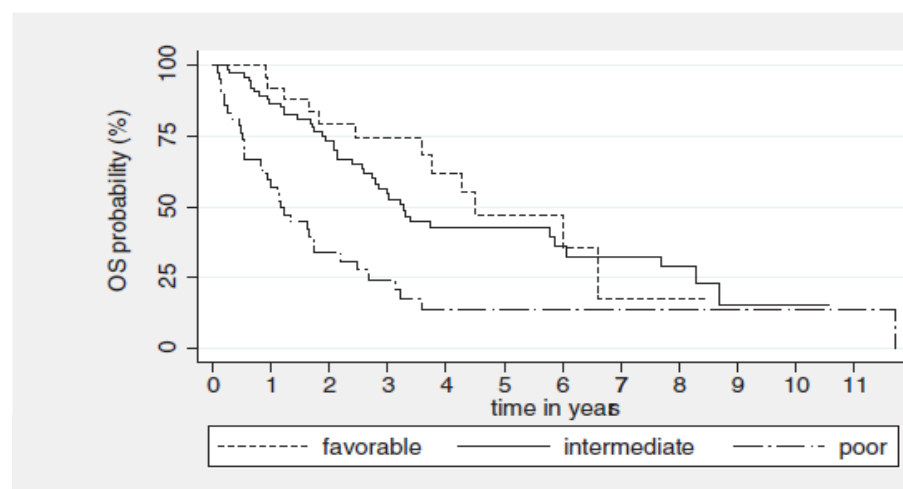
Fuente: elaboración propia.

Los modelos de supervivencia particionada pueden ser transformados en modelos tipo Markov, donde las probabilidades de transición se obtienen del área bajo la curva de las funciones de supervivencia. Específicamente, de las curvas de supervivencia global (OS_t , por sus siglas en inglés) y supervivencia libre de progresión (PFS_t , por sus siglas en inglés), reportadas gráficamente en los resultados de los ensayos clínicos.

Adicionalmente, dentro del modelo también se considera la ocurrencia de los eventos adversos asociados al tratamiento en el estadio libre de progresión como se reporta en algunos de los estudios de evaluación económica (68,71,96,76,81,87–89,91,92,94). En este caso, solo se consideraron los eventos adversos de grado 3 y 4 que son clínicamente relevantes y que tienen un costo significativo, los cuales fueron validados con los expertos clínicos y la literatura. Las probabilidades de ocurrencia de un evento adverso según el tipo de tratamiento se detallan en el Anexo 14.

El diseño de este modelo se aplica para las tres clasificaciones de riesgo del pronóstico de carcinoma renal metastásico con predominio de células claras que requieren tratamiento sistémico oncológico. La diferencia radica en los niveles de las curvas de KM reportados. Por ejemplo, la curva OS de un tratamiento para la población de riesgo desfavorable muestra un decaimiento de manera más rápida que la curva OS para la población de riesgo favorable como se muestra en el ejemplo representado en la Figura 3.

Figura 3. Diferencias de las curvas de supervivencia entre los grupos de riesgo.



Fuente: Tsironis et al, 2019 (97).

Las aproximaciones para la elaboración de los modelos fueron concertadas en reunión con expertos clínicos, donde se pusieron en consideración los supuestos, en particular la población del modelo, y la importancia de realizar comparaciones de los medicamentos en los diferentes grupos farmacológicos.

5.1.5.1. Probabilidades de transición

Se buscó la curva de supervivencia global, la curva de supervivencia libre de progresión, el HR y las medianas de supervivencia para cada una de las posibles comparaciones entre tratamientos, además de la probabilidad de paso a segunda línea, la probabilidad de presentación de eventos adversos y la probabilidad de inicio de tratamiento con cuidados paliativos (después de la primera línea). Para esto se utilizó la información de los metanálisis consultados, Wang et al 2019 (58) y Hahn et al 2019 (57), y se buscó cada uno de los estudios –que reportaran resultados para alguna de las moléculas objeto de este posicionamiento– incluidos en estos metanálisis (36,37,105,59,98–104). Teniendo en cuenta que en estas fuentes no se encontró información sobre la frecuencia de paso a cuidados paliativos luego de la primera línea, se realizaron varias búsquedas, las cuales no arrojaron resultados (ver anexos 2.2 y 5.3).

Bajo el tipo de información disponible, se plantea el uso de las curvas de supervivencia KM, presentadas en los estudios clínicos, para la estimación de las probabilidades de transición.

Diferentes aproximaciones pueden ser usadas para estimar las probabilidades de transición con base en las curvas KM. Una de las aproximaciones mencionadas en la literatura, y la que aquí se usa, es el ajuste de modelos paramétricos a los datos individuales de los pacientes (IPD: individual patient data) empleados para crear las curvas KM. Los modelos paramétricos, en comparación con los modelos semi-paramétricos y no paramétricos, son más convenientes dado que las ecuaciones que traducen los parámetros del modelo a probabilidades de transición se han reportado ampliamente en la literatura (106). Siguiendo la solución planteada por Guyot et al. (107), se utiliza el siguiente procedimiento:

1. Extracción de las coordenadas de las curvas KM publicadas. Este paso consiste en extraer los datos de supervivencia con sus respectivos tiempos. Para este fin, se utiliza el programa WebPlotDigitizer.
2. Revisión de los datos en términos de exactitud. En este paso se garantiza que los datos de supervivencia decrecen en el tiempo y están expresados en proporciones en vez de porcentajes.
3. Reconstrucción de los datos IPD. A partir del uso de los datos de supervivencia digitalizados y los números de pacientes a riesgo, que son el insumo, e implementando el algoritmo de Guyot et al. (107), que es la solución por métodos numéricos de las inversas de las ecuaciones KM, se reconstruyen los IPD.
4. Ajuste de distribuciones paramétricas a los IPD. Con base en los valores del Criterio de Información de Akaike (AIC) y el Criterio de Información Bayesiano (BIC), se elige la distribución que mejor se ajusta a los datos tiempo-evento. Las distribuciones consideradas para testeo son log-normal, log-logística, exponencial, Weibull y Gompertz.
5. Cálculo de las probabilidades de transición. Las probabilidades de transición se calculan a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} PF_t &= PFS_t \\ PD_t &= OS_t - PFS_t \\ Muerte_t &= 1 - OS_t \end{aligned}$$

donde OS es la supervivencia global, PFS la supervivencia libre de progresión, PF sin progresión de la enfermedad y PD con progresión de la enfermedad.

Para aquellas alternativas en las cuales no se cuenta con alguna de las curvas, o alguna de las curvas del comparador muestra diferencia estadísticamente significativa frente a las mismas de otros estudios, la estimación de las curvas de supervivencia para la tecnología en cuestión se realiza mediante el uso del Hazard Ratio (HR). Es importante resaltar que para la aplicación de esta opción se debe asumir que el supuesto de proporcionalidad de los HR se cumple.

Con base a la metodología planteada anteriormente, en la Tabla 16 se propone un esquema de modelación diferenciado por tres tipos de riesgo: sin distinguir por tipo de riesgo o riesgo global, riesgo favorable y riesgo intermedio-desfavorable. A su vez, en cada tipo de riesgo se proponen diferentes escenarios de modelación según la evidencia disponible. Para el riesgo global las tecnologías consideradas en el análisis de costo-efectividad son: sunitinib, pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab, pazopanib, sorafenib, bevacizumab en combinación con interferón alfa y temsirolimus. Debido a que no se cuenta con evidencia a nivel de curvas para todas las tecnologías consideradas, y para las que se cuenta existe diferencia estadísticamente significativa para las OS de la tecnología común (comparador), los escenarios propuestos se centran en la alternancia de las curvas base, que son las del comparador. Para el caso en donde se diferencia por tipo de riesgo, solo se cuenta con evidencia que puede ser usada en la modelación para las tecnologías: sunitinib, pembrolizumab en combinación con axitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab. Dado que para ninguno de los dos riesgos se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las curvas del comparador, el cual es sunitinib, la propuesta de modelo se basa en la comparación de la modelación con el uso de HR, haciendo la variación entre los del metanálisis y los presentados en los estudios primarios y con el uso de las curvas presentadas en los estudios primarios.

En el Anexo 13, se presenta la superposición de las curvas disponibles para el comparador por tipo de riesgo, junto con el p-valor de la prueba de diferencias de curvas. La elección de las curvas del comparador se basa en los criterios de extensión temporal de la curva, es decir, su longitud temporal, y en representatividad de las otras curvas.

Tabla 16. Escenarios de modelación para cada riesgo.

Riesgo	Escenario	Aproximación	Fuente
Global	Escenario 1	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas tecnologías restantes: mediante el uso de los HR presentados en el metanálisis de Wang et al (2019).	(58,100)
	Escenario 2	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación sorafenib-sunitinib vs. sunitinib-sorafenib. Eichelberg et al (2015) • Curvas tecnologías restantes: mediante el uso de los HR presentados en el metanálisis de Wang et al (2019).	(58,98)
Favorable	Escenario 1	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas tecnologías pembrolizumab en combinación con axitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab: mediante el uso de los HR presentados en el metanálisis de Wang et al (2019).	(58,100)
	Escenario 2	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas de pembrolizumab en combinación con axitinib: mediante el uso de los HR presentados en el estudio de Powles et al (2020). • Curvas de nivolumab en combinación con ipilimumab: mediante el uso de los HR presentados en el estudio de Motzer et al (2019).	(100,108)
	Escenario 3	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas de pembrolizumab en combinación con axitinib: curvas presentadas en el estudio de Powles, et al (2020). • Curvas de nivolumab en combinación con ipilimumab: curvas presentadas en el estudio de Motzer et al (2019).	(100,108)
Intermedio - desfavorable	Escenario 1	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas tecnologías pembrolizumab en combinación con axitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab: mediante el uso de los HR presentados en el metanálisis de Wang et al (2019).	(58,100)
	Escenario 2	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas de pembrolizumab en combinación con axitinib: mediante el uso de los HR presentados en el estudio de Powles et al (2020). • Curvas de nivolumab en combinación con ipilimumab: mediante el uso de los HR presentados en el estudio de Motzer et al (2019).	(100,108)

	Escenario 3	• Curvas del comparador: curvas de sunitinib de la comparación nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib, Motzer et al (2019). • Curvas de pembrolizumab en combinación con axitinib: curvas presentadas en el estudio de Powles, et al. (2020). • Curvas de nivolumab en combinación con ipilimumab: curvas presentadas en el estudio de Motzer et al (2019).	(100,108)
--	-------------	---	-----------

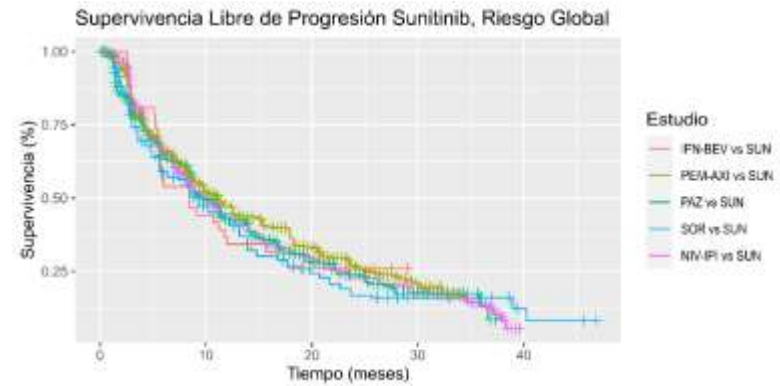
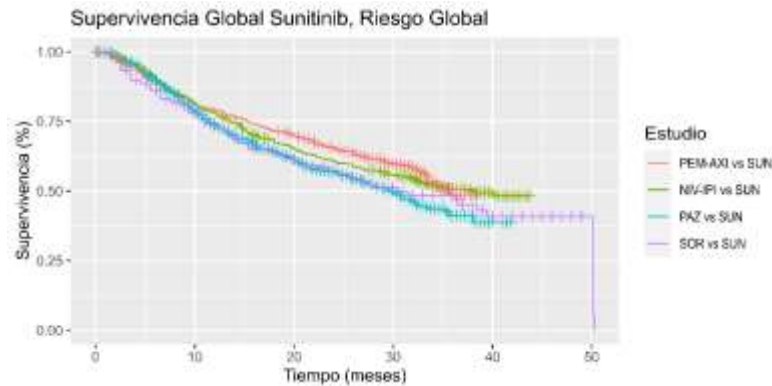
Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

En la Tabla 17 se detallan los resultados obtenidos de la parametrización de las curvas por tipo de riesgo y escenario. Adicionalmente, en el

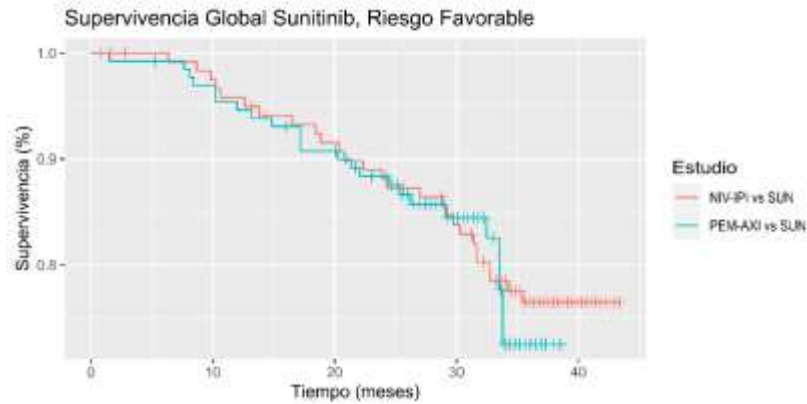
Anexo 13. Curvas de supervivencia Kaplan Meier de sunitinib

A continuación, se muestran las curvas de supervivencia KM tomadas de los estudios primarios para sunitinib, luego de su reconstrucción.

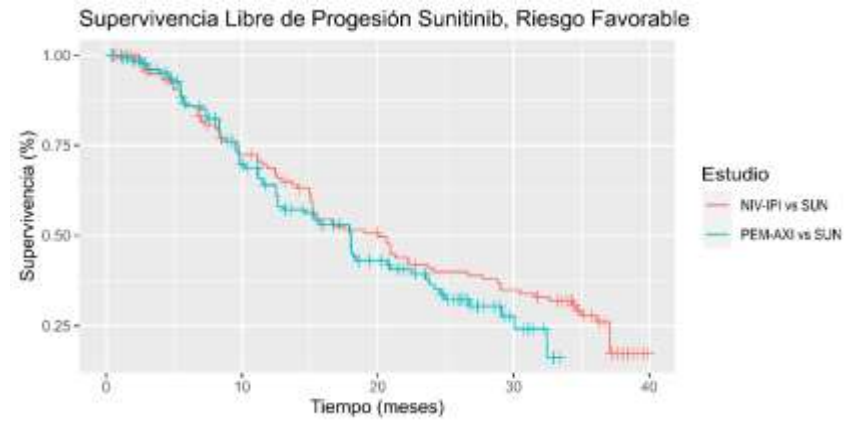
Fuente: elaboración propia a partir de la información insumo, mencionada en la Tabla Escenarios de modelación para cada riesgo.



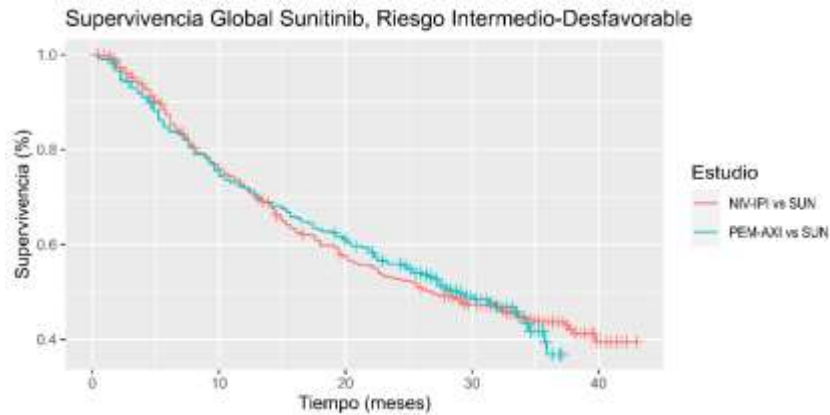
Test diferencia de curvas: p-valor = 0,02



Test diferencia de curvas: p-valor = 0,3



Test diferencia de curvas: p-valor = 0,8



Test diferencia de curvas: p-valor = 0,3



Test diferencia de curvas: p-valor = 1

Test diferencia de curvas: p-valor = 0,3

Anexo 14 se detallan las probabilidades de eventos adversos de cada escenario y los HR por tipo de riesgo y escenario. La probabilidad de cada evento adverso será indiferente al tipo de riesgo.

Tabla 17. Distribuciones de probabilidad para las curvas

Riesgo	Escenario	Curva	Distribución	Bondad de ajuste	Fuente curva
Global	Escenario 1	OS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 3,606$ (3,454 – 3,757) $\sigma = 1,407$ (1,277 – 1,550)	AIC: 2486,69 BIC: 2495,29	Motzer (2019) (100)
		PFS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,335$ (2,237 – 2,433) $\sigma = 1,061$ (0,987 – 1,140)	AIC: 2830,73 BIC: 2839,34	
	Escenario 2	OS sunitinib	Exponencial(λ) $\lambda = 0,024$ (0,020 – 0,030)	AIC: 803,58 BIC: 806,78	Eichelberg (2015)(98)
		PFS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,156$ (1,972 – 2,340) $\sigma = 1,192$ (1,058 – 1,345)	AIC: 1003,70 BIC: 1010,12	
Favorable	Escenario 1, 2 y 3	OS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 4,389$ (3,989 – 4,788) $\sigma = 1,031$ (0,753 – 1,410)	AIC: 319,34 BIC: 324,98	Motzer (2019) (100)
		PFS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,938$ (2,750 – 3,129) $\sigma = 0,974$ (0,830 – 1,143)	AIC: 692,25 BIC: 324,98	
	Escenario 3	OS pembrolizumab en combinación con axitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 4,520$ (3,996 – 5,043) $\sigma = 1,220$ (0,879 – 1,692)	AIC: 300,23 BIC: 306,09	Powles (2020) (108)
		PFS pembrolizumab en combinación con axitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 3,015$ (2,818 – 3,211) $\sigma = 1,011$ (0,855 – 1,196)	AIC: 680,25 BIC: 686,11	
		OS nivolumab en combinación con ipilimumab	Exponencial(λ) $\lambda = 0,008$ (0,006 – 0,011)	AIC: 374,92 BIC: 377,74	Motzer (2019) (100)
		PFS nivolumab en combinación con ipilimumab	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,718$ (2,500 – 2,937) $\sigma = 1,130$ (0,959 – 1,330)	AIC: 663,90 BIC: 669,56	
Intermedio - Desfavorable	Escenario 1, 2 y 3	OS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 3,315$ (3,165 – 3,465) $\sigma = 1,323$ (1,196 – 1,463)	AIC: 2112,36 BIC: 2120,45	Motzer (2019) (100)
		PFS sunitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,147$ (2,043 – 2,250) $\sigma = 0,987$ (0,910 – 1,070)	AIC: 2073,27 BIC: 2081,36	
	Escenario 3	OS pembrolizumab en combinación con axitinib	Exponencial(λ) $\lambda = 0,016$ (0,014 – 0,020)	AIC: 1207,71 BIC: 1211,40	Powles (2020) (108)

Riesgo	Escenario	Curva	Distribución	Bondad de ajuste	Fuente curva
		PFS pembrolizumab en combinación con axitinib	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,204$ (2,055 – 2,353) $\sigma = 1,197$ (1,081 – 1,326)	AIC: 1493,34 BIC: 1500,71	
		OS nivolumab en combinación con ipilimumab	Exponencial(λ) $\lambda = 0,017$ (0,014 – 0,019)	AIC: 1858,47 BIC: 1862,52	Motzer (2019) (100)
		PFS nivolumab en combinación con ipilimumab	Lognormal(μ, σ^2) $\mu = 2,407$ (2,262 – 2,553) $\sigma = 1,379$ (1,262 – 1,508)	AIC: 2069,89 BIC: 2077,99	

PFS: supervivencia libre de progresión, por sus siglas en inglés progression free survival. OS: supervivencia global, por sus siglas en inglés overall survival.

Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

5.1.5.2. Desenlaces y valoración

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud y siguiendo la recomendación del manual metodológico (62), se emplearon los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

Las ponderaciones de utilidad se obtuvieron contrastando la información consignada en los estudios de evaluaciones económicas seleccionados y los resultados de una búsqueda en *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (CEA Registry) con los términos “renal cancer”, “renal carcinoma” y “renal cell carcinoma”. En el caso de las ponderaciones, en la revisión de literatura económica se obtuvieron 102 datos de ponderaciones de utilidad. Luego, se hizo una revisión detallada de estos datos para determinar las fuentes primarias y valores idénticos, mediante una estrategia de bola de nieve, donde se identificaron 11 fuentes primarias.

Por su parte, la búsqueda del CEA Registry arrojó 85 resultados. Después de leer los artículos en texto completo, se excluyeron 3 estudios por tener una población diferente a la del objeto de la evaluación económica, se encontraron 4 estudios que no se incluían en la revisión de literatura seleccionada y los otros 15 estudios ya habían sido analizados debido a que coincidían con las evaluaciones económicas seleccionadas. De los 19 estudios analizados, se identificaron 13 fuentes primarias (30,36,113–116,59,63–65,109–112), las cuales coinciden con las fuentes primarias identificadas en los estudios económicos.

Dado que se hallaron varias fuentes para un mismo evento en salud, se realizó una selección de las fuentes primarias con base en criterios de calidad metodológica de validez

de los instrumentos empleados, la significancia de los resultados, la proximidad al presente análisis, la racionalidad médica, el tamaño de muestra, tiempo de seguimiento de la cohorte y la población de análisis. Se excluyeron 4 estudios en los que los datos no coincidían con los valores de utilidad reportados (109,113,114,116), 2 estudios por tener una población diferente a la del objeto de la evaluación económica (109,112), 1 estudio donde los valores reportados no eran coherentes ya que reportaban una utilidad mayor para el evento de progresión de la enfermedad que en libre progresión (64), y 3 estudios que reportaban datos de utilidad que no son usados en este estudio, como las desutilidades de eventos adversos grado 1 y 2 (59,64,115).

Por otra parte, las ponderaciones de utilidad no se seleccionaron por intervención o por grupo de riesgo, ya que algunos estudios miden las diferencias de utilidad para estos casos y no encuentran diferencias estadísticamente significativas (63,109). Además, no se encontró información para las utilidades de los tratamientos de pembrolizumab en combinación con axitinib y temsirolimus. En la Tabla 18, se muestran las ponderaciones de utilidad seleccionadas después de analizar todas las fuentes primarias.

Tabla 18. Ponderaciones de utilidad

Estado de salud	Valor	Desviación estándar o intervalo de confianza	Instrumento	Fuente	Observaciones
Libre de progresión	0,76	0,18	EQ-5D	De Groot (2018) (63)	Específico para primera línea de tratamiento
Eventos adversos grado 3 y 4	0,2	0 - 0,5		Cella (2017) (111)	Desutilidad por eventos adversos
Progresión de la enfermedad	0,66	0,3		De Groot. (2018) (63)	
Cuidados paliativos	0,55	NR		Motzer (2006) (65)	En la literatura se plantea para después de la segunda línea, ya que asumen que después de esto todos los pacientes pasan a cuidados paliativos

Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

5.1.6. Identificación, medición y valoración de costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de comparación y cada curso de acción del modelo, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos. Para identificar y medir los recursos se lleva a cabo una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos. Para costear se consideraron aquellos eventos en salud que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre cada una de las alternativas de comparación.

Para el cálculo de los costos unitarios, se usan las bases de datos principales para procedimientos y medicamentos (27,117). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 15.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos.

5.1.6.1. Costos del tratamiento farmacológico

En la tabla 19 se presentan los costos del tratamiento del carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras por tipo de riesgo y grupo terapéutico. Para el caso del esquema de tratamiento de nivolumab en combinación con ipilimumab se estima el costo durante el primer año que corresponde a la fase de inducción y el costo a partir del segundo año que corresponde a la fase de mantenimiento, en la cual no se administra ipilimumab. Por otro lado, se tiene que algunas de las intervenciones se administran para los tres tipos de riesgo y además tienen las mismas dosis de tratamiento, es por esto por lo que los costos de cada tratamiento son los mismos independiente del tipo de riesgo.

Tabla 19. Costos del tratamiento farmacológico al año

a) Riesgo favorable.

Población	Grupo terapéutico	Medicamento	Unidad de medida	Número de unidades	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Riesgo favorable	Inhibidores de la proteína quinasa	Sunitinib	mg	11.200	\$ 4.907	\$ 5.876	\$ 6.443	\$ 54.952.987	\$ 65.812.943	\$ 72.161.865
	Inhibidores de la proteína quinasa	Pazopanib	mg	292.000	\$ 221	\$ 221	\$ 221	\$ 64.393.300	\$ 64.393.300	\$ 64.393.300
	Anticuerpos Monoclonales en combinación con Inhibidores de la proteína quinasa	Pembrolizumab	mg	3.400	\$ 108.500	\$ 108.500	\$ 108.500	\$ 512.127.964	\$ 513.365.946	\$ 513.709.605
		Axitinib	mg	3.650	\$ 39.241	\$ 39.580	\$ 39.674			
	Inhibidores de la proteína quinasa	Sorafenib	mg	292.000	\$ 450	\$ 450	\$ 450	\$ 131.487.600	\$ 131.487.600	\$ 131.487.600
	Anticuerpos Monoclonales en combinación con Interferones	Bevacizumab	mg	17.474	\$ 9.174	\$ 9.174	\$ 9.174	\$ 247.073.766	\$ 247.182.376	\$ 249.862.699
		IFN	MUI	1.296	\$ 66.944	\$ 67.028	\$ 69.096			

b) Riesgo intermedio

Población	Grupo terapéutico	Medicamento	Unidad de medida	Número de unidades	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Riesgo intermedio	Inhibidores de la proteína quinasa	Sunitinib	mg	11.200	\$ 4.907	\$ 5.876	\$ 6.443	\$ 54.952.987	\$ 65.812.943	\$ 72.161.865
	Inhibidores de la proteína quinasa	Pazopanib	mg	292.000	\$ 221	\$ 221	\$ 221	\$ 64.393.300	\$ 64.393.300	\$ 64.393.300
	Anticuerpos monoclonales en combinación con	Pembrolizumab	mg	3.400	\$ 108.500	\$ 108.500	\$ 108.500	\$ 512.127.964	\$ 513.365.946	\$ 513.709.605
		Axitinib	mg	3.650	\$ 39.241	\$ 39.580	\$ 39.674			

	Inhibidores de la proteína quinasa									
	Inhibidores de la proteína quinasa	Sorafenib	mg	292.000	\$ 450	\$ 450	\$ 450	\$ 131.487.600	\$ 131.487.600	\$ 131.487.600
	Anticuerpos monoclonales en combinación con Interferones	Bevacizumab	mg	17.474	\$ 9.174	\$ 9.174	\$ 9.174	\$ 247.073.766	\$ 247.182.376	\$ 249.862.699
		IFN	MUI	1.296	\$ 66.944	\$ 67.028	\$ 69.096			
	Anticuerpos monoclonales	Nivolumab 1er año	mg	5.242	\$ 43.573	\$ 45.364	\$ 48.805	\$ 292.578.872	\$ 307.257.864	\$ 330.465.454
		Ipilimumab 1er año	mg	291	\$ 220.284	\$ 238.443	\$ 256.191			
		Nivolumab 2do año	mg	5.679	\$ 43.573	\$ 45.364	\$ 48.805	\$ 247.458.570	\$ 257.631.470	\$ 277.173.395

c) Riesgo desfavorable

Población	Grupo terapéutico	Medicamento	Unidad de medida	Número de unidades	Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Riesgo desfavorable	Inhibidores de la proteína quinasa	Sunitinib	mg	11.200	\$ 4.907	\$ 5.876	\$ 6.443	\$ 54.952.987	\$ 65.812.943	\$ 72.161.865
	Inhibidores de la proteína quinasa	Pazopanib	mg	292.000	\$ 221	\$ 221	\$ 221	\$ 64.393.300	\$ 64.393.300	\$ 64.393.300
	Anticuerpos Monoclonales en combinación con Inhibidores de la proteína quinasa	Pembrolizumab	mg	3.400	\$ 108.500	\$ 108.500	\$ 108.500	\$ 512.127.964	\$ 513.365.946	\$ 513.709.605
		Axitinib	mg	3.650	\$ 39.241	\$ 39.580	\$ 39.674			
	Inhibidores de la proteína quinasa	Sorafenib	mg	292.000	\$ 450	\$ 450	\$ 450	\$ 131.487.600	\$ 131.487.600	\$ 131.487.600
	Anticuerpos Monoclonales	Nivolumab en combinación con ipilimumab 1er año	mg	5.242	\$ 43.573	\$ 45.364	\$ 48.805	\$ 292.578.872	\$ 307.257.864	\$ 330.465.454
		Nivolumab 2do año	mg	291	\$ 220.284	\$ 238.443	\$ 256.191			
		Nivolumab 2do año	mg	5.679	\$ 43.573	\$ 45.364	\$ 48.805	\$ 247.458.570	\$ 257.631.470	\$ 277.173.395
	Inhibidores de la proteína quinasa	Temsirolimus	mg	1.200	\$ 84.077	\$ 86.403	\$ 88.327	\$ 100.892.348	\$ 100.892.348	\$ 100.892.348

Fuente: elaboración propia.

5.1.6.2. Costos incluidos en el modelo

Por su parte, en la Tabla 20

Tabla 20, se muestra el resumen de los costos de los eventos en salud por tipo de tratamiento y los eventos adversos grado 3 y 4. En el caso particular de los eventos en salud se reportaron los costos correspondientes a la fase de libre progresión y a la fase de progresión de la enfermedad, la cual se divide en dos: segunda línea de tratamiento y cuidados paliativos.

Tanto en libre progresión como en progresión de la enfermedad con segunda línea de tratamiento, se agruparon los costos de la siguiente forma: pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab y otros (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab en combinación con interferón alfa y temsirolimus). Además, por sugerencia de los expertos clínicos en ambos casos se reportaron los costos asociados con un porcentaje de pacientes⁴ que pueden presentar metástasis cerebrales (22,9%) y metástasis óseas (2,7%), los cuales requieren algunos procedimientos y pruebas diagnósticas adicionales. Por otro lado, en el caso de progresión de la enfermedad con cuidados paliativos, los costos son iguales sin importar cuál sea la primera línea de tratamiento y no se consideraron los pacientes con algún tipo de metástasis.

En el evento de progresión de la enfermedad con segunda línea, se reportan los costos de los tratamientos indicados para segunda línea según el INVIMA y la dosificación indicada en la literatura. Sin embargo, los expertos clínicos afirman que para el caso en donde el tratamiento de primera línea fue pembrolizumab en combinación con axitinib, el tratamiento de segunda línea más recomendado es cabozantinib, el cual no está aprobado aún en Colombia; por lo tanto, sugieren usar sunitinib o pazopanib. Por otra parte, no se encontró evidencia que defina el tratamiento de segunda línea cuando el tratamiento de primera línea es con bevacizumab en combinación con interferón alfa o temsirolimus. De esta manera y de acuerdo con la discusión realizada por los expertos clínicos, se asume que el tratamiento de segunda línea es similar al tratamiento que se hace cuando la primera línea son inhibidores de la proteína quinasa.

Por su parte, en la Tabla 20 también se reportaron los costos de los eventos adversos grado 3 y 4 clínicamente relevantes y con un costo significativo como es el caso del aumento de los niveles de lipasa o pancreatitis, anemia, diarrea o colitis, neumonitis, hipertensión,

⁴Estos porcentajes se obtuvieron sacando un promedio de todos los estudios primarios (36,37,129,59,98,99,101–105) que reportaron pacientes con metástasis óseas y metástasis cerebrales.

síndrome de mano-pie, nefrotoxicidad y neutropenia. Se asume que los eventos adversos son inmunorelacionados o derivados de los inhibidores de la proteína quinasa, los cuales se encuentran asociados al tratamiento de primera línea. Las dosis de los medicamentos y el tiempo de tratamiento de los eventos adversos fueron validados y discutidos con los expertos clínicos.

El detalle de los costos reportados en la Tabla 20 se presenta en el Anexo 15.

Tabla 20. Costos de los eventos al año

Eventos en salud			
Evento	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Libre de progresión (axitinib en combinación con pembrolizumab)	\$ 2.884.991	\$ 4.077.903	\$ 6.026.980
Progresión de la enfermedad - Cuidados paliativos (todos los tratamientos)	\$ 1.272.401	\$ 1.708.131	\$ 2.284.378
Progresión de la enfermedad total (axitinib en combinación con pembrolizumab)	\$ 64.245.186	\$ 71.408.382	\$ 77.369.475
Progresión de la enfermedad - Segunda línea (axitinib en combinación con pembrolizumab)	\$ 62.972.785	\$ 69.700.251	\$ 75.085.097
Libre de progresión (nivolumab en combinación con ipilimumab)	\$ 2.749.328	\$ 3.902.766	\$ 5.734.211
Progresión de la enfermedad total (nivolumab en combinación con ipilimumab)	\$ 105.444.942	\$ 109.555.669	\$ 113.555.319
Progresión de la enfermedad - Segunda línea (nivolumab en combinación con ipilimumab)	\$ 104.172.541	\$ 107.847.538	\$ 111.270.941
Libre de progresión (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab en combinación con IFN, temsirolimus)	\$ 2.280.519	\$ 3.297.545	\$ 4.722.492
Progresión de la enfermedad total (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab en combinación con IFN, temsirolimus)	\$ 163.104.259	\$ 167.537.408	\$ 174.801.694
Progresión de la enfermedad - Segunda línea (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab en combinación con IFN, temsirolimus)	\$ 161.831.859	\$ 165.829.277	\$ 172.517.316
Elevación de las transaminasas (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 2.055.304	\$ 4.059.415	\$ 7.940.357
Aumento niveles de lipasa -pancreatitis (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 1.255.922	\$ 2.734.218	\$ 5.471.575
Anemia (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 461.353	\$ 912.260	\$ 1.773.976
Diarrea-colitis (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 6.060.790	\$ 7.201.364	\$ 10.693.807
Disnea - marcador de Neumonitis-tos (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 3.391.454	\$ 6.605.784	\$ 13.136.782
Hipertensión (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 485.913	\$ 933.548	\$ 1.774.239
Síndrome mano-pie (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 30.156	\$ 34.409	\$ 50.909
Nefrotoxicidad (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 357.822	\$ 554.499	\$ 982.768
Neutropenia (cuando es de grado 3 y 4)	\$ 214.234	\$ 232.235	\$ 271.233

Fuente: elaboración propia.

5.1.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios: 1) la tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso se afirma que la nueva tecnología está “dominada”; 2) la nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) la nueva tecnología es menos costosa y efectiva o 4) es más costosa y efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación incremental de costo – efectividad: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental. Esta razón indicaría el costo adicional por cada unidad de beneficio en salud.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE $< \lambda$ (118).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas, sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (62).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben

los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (62,118).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita. Para el año 2019 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 21.494.381 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 64.483.143 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (119).

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para cada tipo de riesgo. En el primer caso, se realizaron gráficos de tornado a partir de los valores extremos reportados en las secciones de anteriores. Y en el segundo caso, se hizo un análisis mediante simulaciones de Monte Carlo y los resultados se presentaron en términos del gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad, usando la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5.2. Resultados

Los resultados se presentan en tres grandes grupos: sin distinguir por grupo de riesgo o a nivel global, riesgo favorable y riesgo intermedio-desfavorable, debido a que por falta de evidencia no fue posible modelar los tres tipos de riesgo como fue planteado inicialmente. Adicional a esto, la agrupación del riesgo intermedio-desfavorable también es usada en la literatura y fue validada por los expertos clínicos. En cada agrupación se utilizan diferentes escenarios de modelación dados los insumos usados para el cálculo de las probabilidades de transición que fueron descritos anteriormente. Por lo tanto, los resultados también se dividen de acuerdo con los escenarios modelados en cada grupo.

5.2.1. Resultados del modelo sin distinguir por grupo de riesgo

Con base en la información de costos y de efectividad descrita en las secciones anteriores, los resultados de costo-efectividad para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo se presentan en la tabla 21. De esta forma, cuando se analiza el tratamiento de primera línea sin hacer distinción por tipo de riesgo se obtienen resultados similares para ambos escenarios.

Tabla 21. Resultados del modelo sin distinguir por grupo de riesgo

Población	Escenario	Estrategias	Costos	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	RICE	Referencia	Estrategia costo-efectiva
No se distingue por grupo de riesgo (Global)	1	Sorafenib	\$ 367.590.300		2,047				No
		Bevacizumab en combinación con IFN	\$ 681.180.800	\$ 313.590.548	2,062	0,0149	\$ 20.992.874.297	Sorafenib	No
		Sunitinib	\$ 190.007.900	-\$ 177.582.376	2,437	0,0349	Dominante	Sorafenib	Sí
		Temsirolimus	\$ 307.894.100	\$ 117.886.222	2,144	0,0384	\$ 3.071.113.349	Sunitinib	No
		Pazopanib	\$ 203.283.300	\$ 13.275.383	2,547	0,0622	\$ 213.543.011	Sunitinib	No
		Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 817.366.600	\$ 614.083.379	2,047	0,2934	\$ 2.092.798.711	Pazopanib	No
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 1.655.026.000	\$ 837.659.150	2,082	0,1094	\$ 7.658.764.323	Nivolumab en combinación con ipilimumab	No
	2	Sorafenib	\$ 322.992.900		1,796				No
		Bevacizumab en combinación con IFN	\$ 597.576.100	\$ 274.583.188	1,811	0,0154	\$ 17.880.329.980	Sorafenib	No
		Sunitinib	\$ 167.212.000	-\$ 155.780.886	1,834	0,0380	Dominante	Sorafenib	Sí
		Temsirolimus	\$ 274.793.500	\$ 107.581.545	1,874	0,0398	\$ 2.702.390.977	Sunitinib	No
		Pazopanib	\$ 181.799.400	\$ 14.587.375	1,898	0,0646	\$ 225.815.757	Sunitinib	No
		Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 738.103.200	\$ 556.303.830	2,222	0,3237	\$ 1.718.756.265	Pazopanib	No
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 1.507.475.000	\$ 769.371.715	2,350	0,1283	\$ 5.995.824.090	Nivolumab en combinación con ipilimumab	No

Fuente: elaboración propia.

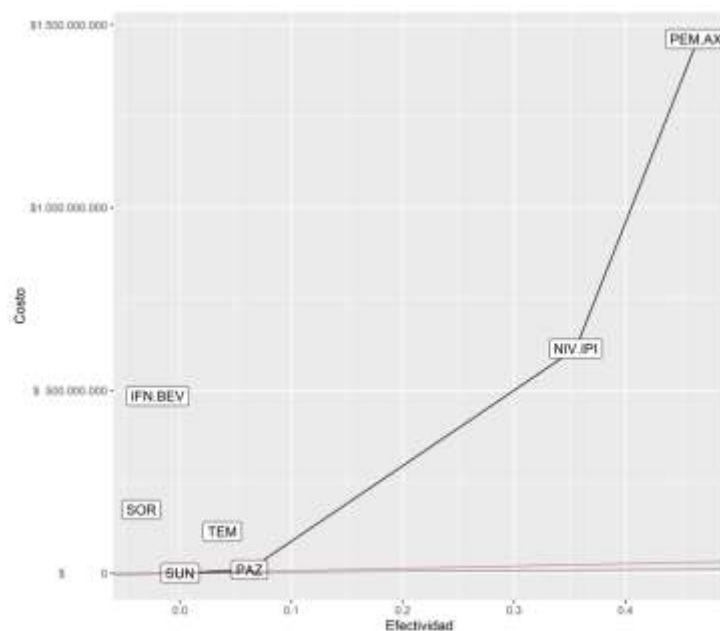
En la Figura 4 que representa el plano de costo-efectividad, se observa que bevacizumab combinado con interferón alfa, sorafenib y temsirolimus son estrategias dominadas, en cuanto presentan mayores costos y menores AVAC que otras alternativas. Por su parte, pazopanib, nivolumab combinado con ipilimumab y pembrolizumab combinado con axitinib son estrategias que reportan AVAC incrementales, pero el costo por AVAC es superior al umbral de costo-efectividad definido. Por lo tanto, sunitinib resulta ser la estrategia costo-efectiva en ambos escenarios de modelación, debido a que (i) reporta una ganancia en AVAC de 0,035 para el escenario 1 y 0,038 AVAC para el escenario 2, (ii) su costo es menor comparado con sorafenib y (iii) la RICE se encuentra por debajo del umbral de costo-efectividad.

Estos resultados son consistentes con lo consignado en la literatura. Por un lado, algunos estudios incluidos en el análisis reportan ganancias en AVAC para sunitinib cuando se compara con bevacizumab en combinación con interferón alfa y/o con sorafenib en el contexto de Estados Unidos (0,17 contra sorafenib y 0,136 contra bevacizumab en combinación con interferón alfa y 0,14 contra interferón alfa) (72,83), Suecia (0,1569 contra bevacizumab en combinación con interferón alfa) (83), México (0,13 contra sorafenib y 0,11 contra bevacizumab en combinación con interferón alfa) (80), Canadá (0,43 contra interferón alfa) (85), Singapur (0,313 contra interferón alfa) (86), China (0,17 contra bevacizumab plus en combinación con interferón alfa y 0,29 contra interferón alfa) (68) y España (0,17 contra sorafenib y 0,16 contra bevacizumab en combinación con interferón alfa) (87). Adicional a esto, sunitinib resulta ser costo-efectivo, ya que la RICE es menor que el umbral de costo-efectividad definido en todos los casos.

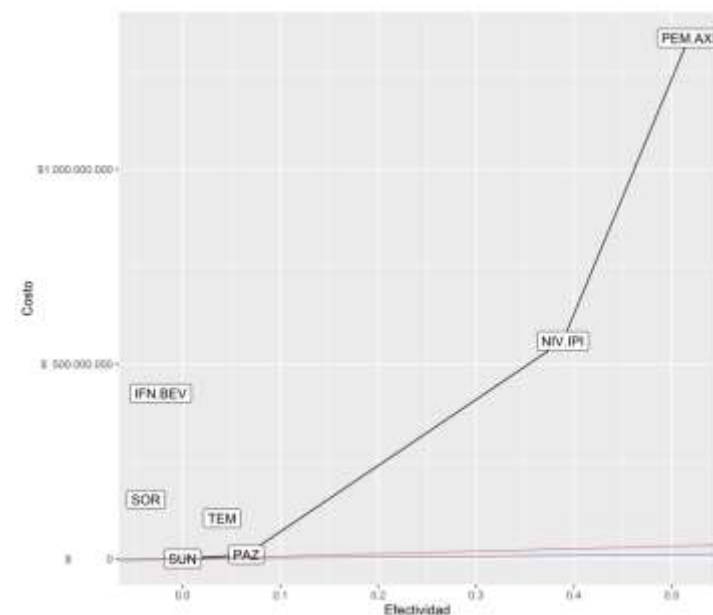
Por otro lado, otros estudios comparan pazopanib contra sunitinib y encuentran que pazopanib reporta mayor efectividad en términos de AVAC (0,06 en Italia y Canadá (77,79), 0,08 en Reino Unido (78), 0,09 en Estados Unidos (75) y 8,97 en Rumania (76)). Por su parte, el costo por AVAC ganado en todos los casos está por debajo del umbral de costo-efectividad en los países mencionados, por lo tanto, es una alternativa costo-efectiva. Adicionalmente, un estudio realizado en China compara pembrolizumab en combinación con axitinib contra sunitinib y los resultados indican que pembrolizumab en combinación con axitinib no es una estrategia costo-efectiva debido a que supera el umbral de costo-efectividad definido para ese país (con una RICE de US \$36985 comparada con un umbral de costo-efectividad de US\$29306) (92).

Figura 4. Plano de costo efectividad para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo

Escenario 1



Escenario 2



Fuente: elaboración propia.

Los análisis de sensibilidad se presentan divididos en análisis determinísticos y análisis probabilísticos para los dos escenarios de modelación.

Para ambos escenarios se obtienen resultados similares en los análisis de sensibilidad probabilísticos. En la Figura 5 y la Figura 7 que presentan la dispersión, se puede observar que las simulaciones de todas las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad con dispersión en el eje de efectividad para cada alternativa, mientras que por el lado de los costos se observa muy baja dispersión a excepción de nivolumab en combinación con ipilumab. También se observa que algunas de las simulaciones de pazopanib y sunitinib se cruzan, lo cual indica que, si se fija un nivel de costos y un rango de efectividad específicos, estas alternativas podrían compartir costos y efectividad. Además, las simulaciones se comportan de manera similar al resultado del caso base; por lo tanto, es posible afirmar que hay un bajo grado de incertidumbre asociado a la estimación.

Por su parte, en la curva de aceptabilidad de ambos escenarios de modelación se puede identificar que a medida que aumenta el umbral de costo-efectividad, la probabilidad de costo-efectividad de la estrategia sunitinib empieza a disminuir mientras que la del pazopanib aumenta. adicionalmente, a partir de un umbral superior a los \$200.000.000, la probabilidad de costo-efectividad de sunitinib cae rápidamente y se vuelve inferior a la de pazopanib.

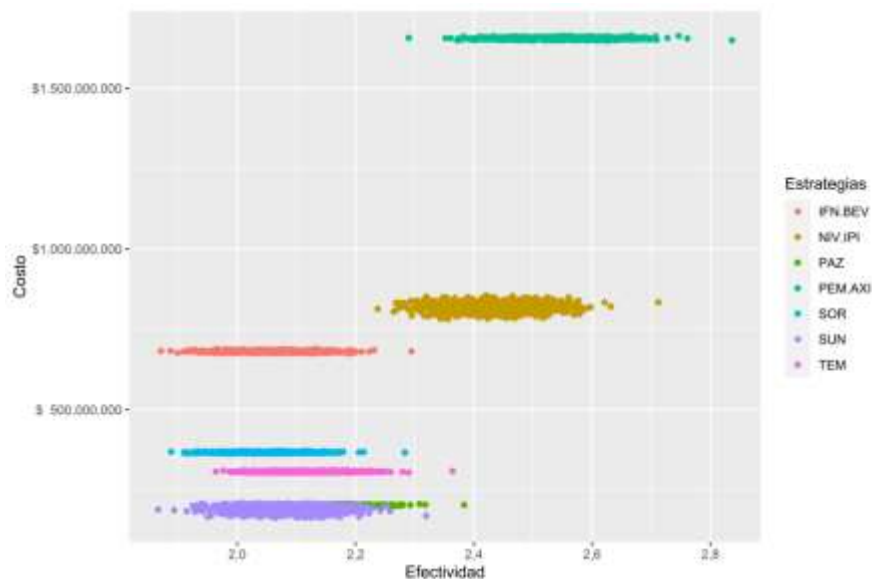
En esta misma línea, el análisis de sensibilidad determinístico propuesto para los dos escenarios permite evidenciar resultados consistentes. Se observa que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se analiza la comparación entre pembrolizumab en combinación con axitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab, son la probabilidad de pasar de libre progresión a muerte para ambas alternativas ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$), los AVAC de los eventos adversos 3 y 4 ($q_{\text{EA_Grado3.4}}$), la probabilidad de pasar de progresión de la enfermedad a muerte ($p_{\text{Progresion_Muerte}}$), los AVAC de libre progresión ($q_{\text{LibreProgresion}}$), la probabilidad de sufrir de hipertensión ($p_{\text{Hipertension}}$) y la tasa de descuento.

Por su parte, cuando se analiza la comparación entre sunitinib y sorafenib se observa que las variables que mayor incertidumbre aportan al modelo son los AVAC correspondientes a la segunda línea en progresión de la enfermedad ($q_{\text{Progresion_SegundaLinea}}$), probabilidad de pasar de progresión a muerte en sorafenib ($p_{\text{Progresion_Muerte_SOR}}$), los AVAC de los eventos adversos 3 y 4 ($q_{\text{EA_Grado3.4}}$), los AVAC de libre progresión ($q_{\text{LibreProgresion}}$), probabilidad de pasar de libre progresión a muerte ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$), probabilidad de pasar de libre progresión a progresión de la enfermedad en sorafenib ($p_{\text{LibreProgresion_Progresion_SOR}}$), los costos de libre progresión ($c_{\text{LibreProgresion_Med}}$), la probabilidad de sufrir eventos adversos

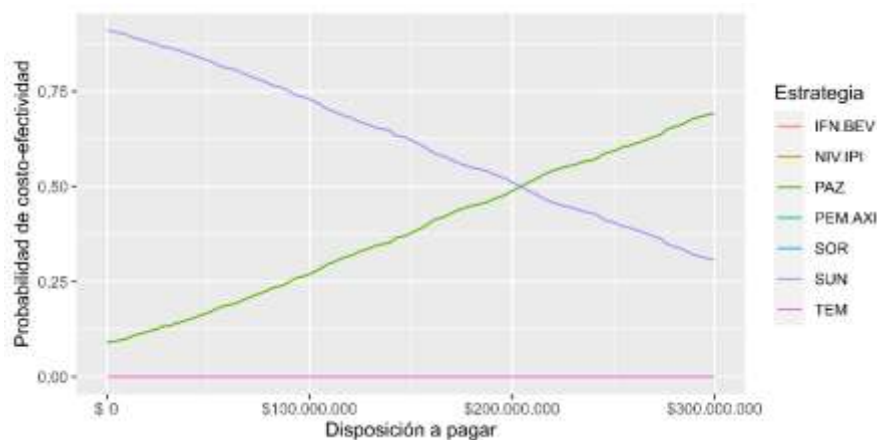
(p_NombreEventoAdverso) como hipertensión, diarrea o colitis, síndrome de mano-pie, aumentos de los niveles de lipasa, anemia, nefrotoxicidad -, y la tasa de descuento (ver Figura 6 y Figura 8).

Figura 5. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo – Escenario 1

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 6. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo – Escenario 1



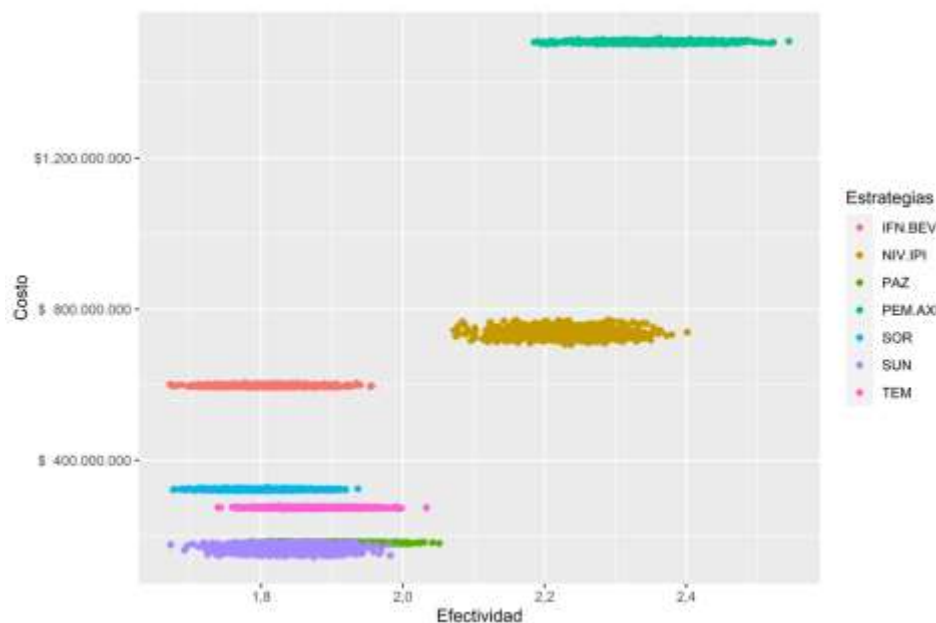
**Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. nivolumab en
combinación con ipilimumab**

Sunitinib vs. sorafenib

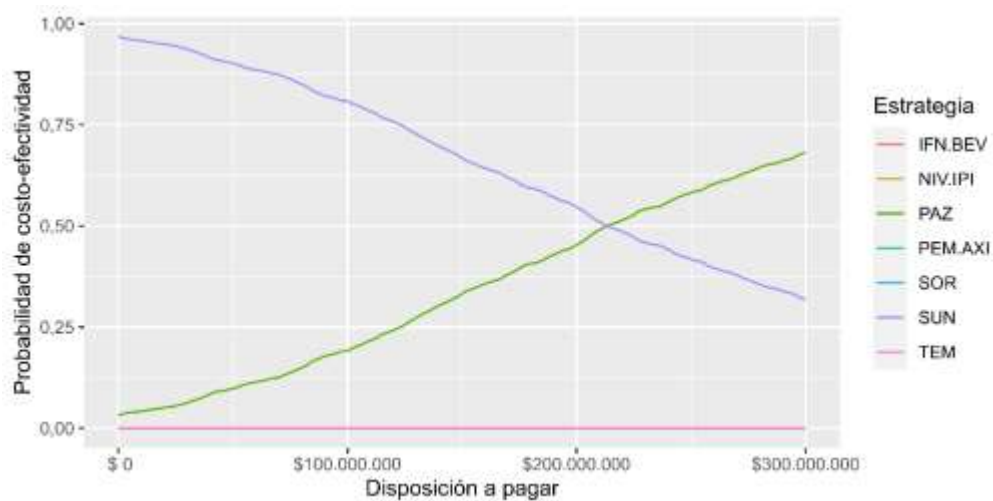
Fuente: elaboración propia.

Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo – Escenario 2

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 8. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo sin distinguir por grupo de riesgo – Escenario 2



Fuente: elaboración propia.

Dados los resultados obtenidos por los dos escenarios planteados, se infiere que (i) no se encuentran diferencias en la frontera de costo-efectividad, la cual está representada por sunitinib, pazopanib, nivolumab en combinación con ipilimumab y pembrolizumab en combinación con axitinib, en el respectivo orden de mención, y (ii) la alternativa costo-efectiva se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano. Lo cual podría implicar que, a curvas de supervivencia, OS y PFS, para las cuales no sea hallen diferencias estadísticamente significativas, la costo-efectividad de las alternativas no se ve afectada en su orden, mas sí en su valor. Teniendo, finalmente, que características derivadas del orden, como la dominancia, es posible que no se permuten; sin embargo, las alternativas no costo-efectivas pueden pasar a serlo. A pesar de esta última, debido a los umbrales y la RICE alta de pazopanib, es muy probable que sunitinib siga representando la alternativa costo-efectiva bajo el contexto de análisis.

5.2.2. Resultados del modelo de riesgo favorable

En el caso del modelo de riesgo favorable, los resultados de costo-efectividad se muestran en la

Tabla 22. Para el caso específico de la estrategia nivolumab en combinación con ipilimumab es importante aclarar que (i) no está indicado para riesgo favorable según el registro INVIMA, (ii) los expertos clínicos afirman que no se usa en la práctica clínica para este tipo de riesgo y (iii) no se encontraron estudios económicos específicos de esta alternativa para riesgo favorable. Dicha intervención se incluye en la modelación dado que, como se mencionó anteriormente, se encontró una actualización del estudio de Motzer (100) que reporta las curvas de supervivencia OS y PFS para sunitinib vs. nivolumab en combinación con ipilimumab en riesgo favorable, los cuales se incluyen como insumos en este modelo.

En general, los resultados son consistentes con lo que se mencionaba anteriormente. En la Figura 9, se observa que para todos los escenarios de modelación nivolumab en combinación con ipilimumab es una estrategia dominada, ya que representa menores AVAC a un costo mayor que sunitinib. Por su parte, para el caso de pembrolizumab combinado con axitinib en comparación con sunitinib, se encuentran diferencias en los AVAC incrementales para los distintos escenarios de modelación, teniendo que la diferencia más alta se encuentra en el escenario 1 con 0,1509 AVAC, 0,0167 AVAC en el escenario 2 y 0,0062 AVAC en el escenario 3. Dichos resultados son consistentes con la opinión desde los expertos clínicos, en la cual se afirma que la diferencia en efectividad entre pembrolizumab en combinación con axitinib no debe ser muy alta en comparación con la obtenida con axitinib.

Sin embargo, se observa que el costo por AVAC adicional para el caso de pembrolizumab en combinación con axitinib comparado con sunitinib se encuentra muy por encima del

umbral de costo-efectividad en los tres escenarios de modelación. De esta forma, se puede establecer que en el modelo de riesgo favorable la estrategia sunitinib es costo-efectiva en la medida que (i) domina en efectividad a un menor costo a nivolumab en combinación con ipilimumab y (ii) pembrolizumab en combinación con axitinib se encuentra por encima de los umbrales definidos de costo-efectividad.

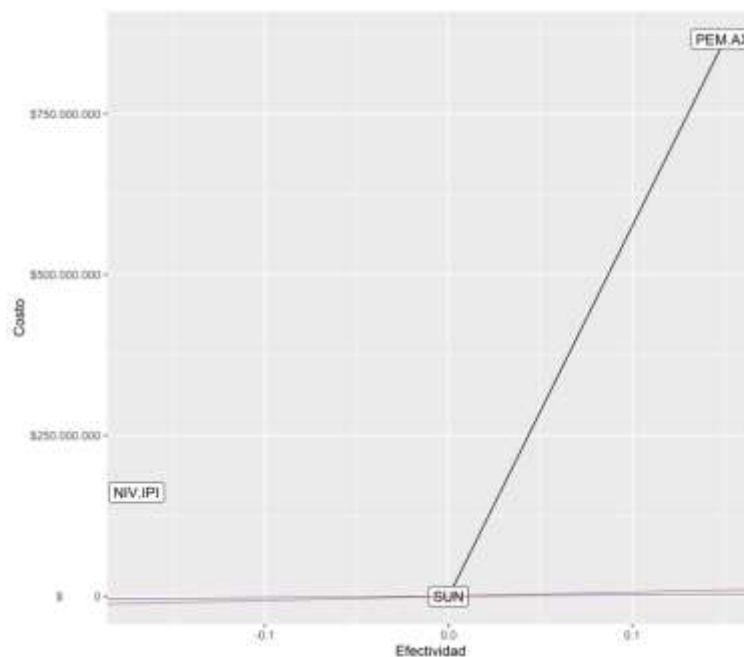
Tabla 22. Resultados del modelo de riesgo favorable

Población	Escenario	Estrategias	Costos	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	RICE	Referencia	Estrategia costo-efectiva
Riesgo favorable	1	Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 509.611.300		2,418				No
		Sunitinib	\$ 342.741.900	-\$ 166.869.402	2,588	0,1696	Dominante	Nivolumab en combinación con ipilimumab	Sí
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 1.209.261.000	\$ 866.518.867	2,738	0,1509	\$ 5.743.831.680	Sunitinib	No
	2	Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 601.263.500		2,479				No
		Sunitinib	\$ 342.578.700	-\$ 258.684.789	2,583	0,1046	Dominante	Nivolumab en combinación con ipilimumab	Si
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 1.234.377.000	\$ 891.798.803	2,6	0,0167	\$ 53.458.580.513	Sunitinib	No
	3	Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 1.150.011.000		2,474				No
		Sunitinib	\$ 342.645.900	-\$ 264.870.348	2,587	0,113	Dominante	Nivolumab en combinación con ipilimumab	Sí
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 1.150.011.000	\$ 807.365.211	2,594	0,0062	\$ 129.191.450.945	Sunitinib	No

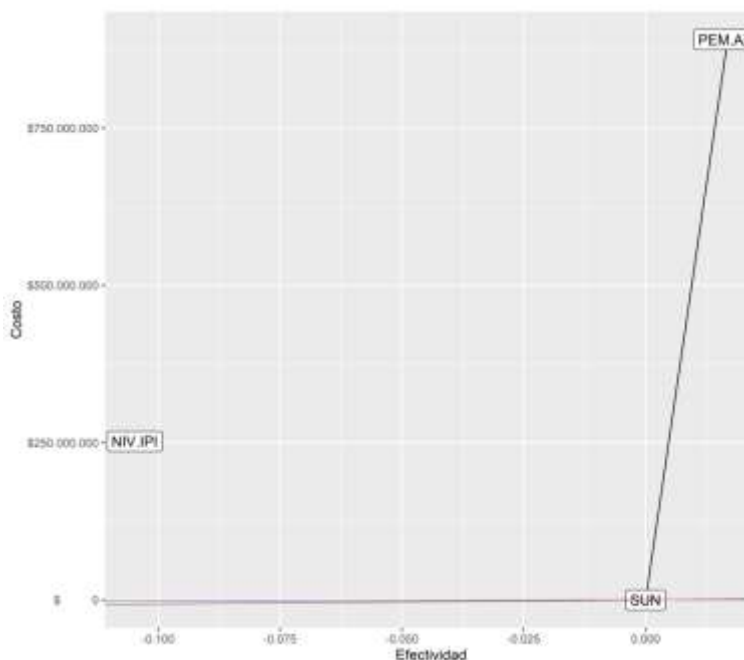
Fuente: elaboración propia.

Figura 9. Plano de costo efectividad para el modelo de riesgo favorable

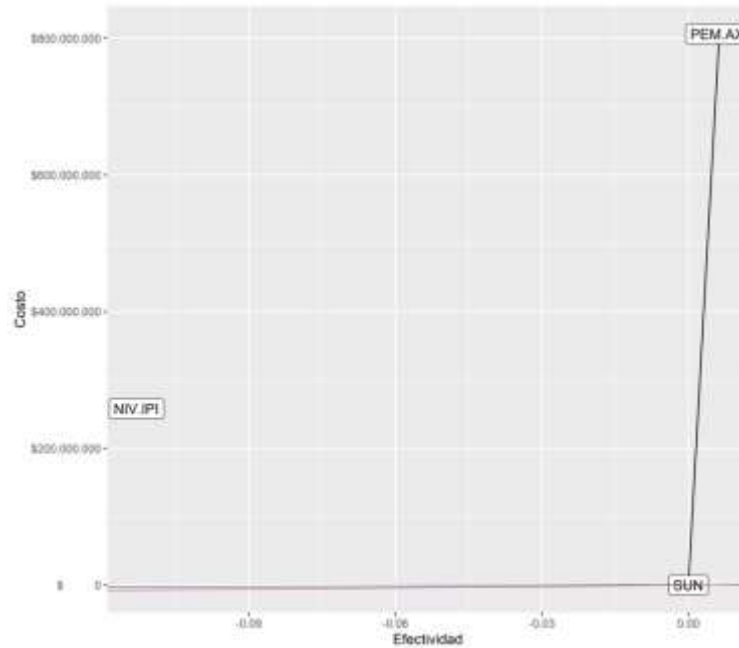
Escenario 1



Escenario 2



Escenario 3



Fuente: elaboración propia.

A continuación, se presentan los principales análisis de sensibilidad determinísticos y análisis probabilísticos realizados para los tres escenarios de modelación para riesgo favorable.

En el caso de los análisis de sensibilidad probabilísticos para riesgo favorable se presentan resultados muy similares y consistentes para los tres escenarios de modelación (ver Figura 10, Figura 12, Figura 14). En el caso del gráfico de dispersión, se observa que las simulaciones se ubican en el cuadrante positivo del plano de costo efectividad con una dispersión mayor en el eje de la efectividad que en el de costos para las tres alternativas. Además, se comportan de manera muy similar al resultado del caso base (ver Figura 9), lo cual permite afirmar que hay un bajo grado de incertidumbre asociado a la estimación. Por su parte, en el caso de la curva de aceptabilidad se observa que, para los tres escenarios, incluso a niveles muy elevados del umbral de costo-efectividad, sunitinib continúa siendo la estrategia costo-efectiva al 100% bajo una disposición a pagar máxima de \$300.000.000 para el caso de riesgo favorable.

En contraste, los resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos son diferentes para los distintos escenarios. En este sentido, en el escenario 1 (Figura 11) se observa que, para el caso de pembrolizumab en combinación con axitinib contra sunitinib, las variables que más incertidumbre generan en el modelo son las probabilidades de transición entre

estadios de ambas alternativas: de progresión a muerte ($p_{\text{Progresion_Muerte}}$), de libre progresión a muerte ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$), de libre progresión a progresión de la enfermedad ($p_{\text{LibreProgresion_Progresion}}$), y la tasa de descuento. Por su parte, en el caso desunitinib comparado con nivolumab en combinación con ipilimumab se tiene que las variables que más impactan al modelo en términos de incertidumbre son la probabilidad de pasar de progresión de la enfermedad a muerte ($p_{\text{Progresion_Muerte}}$) y la probabilidad de pasar de libre progresión a muerte para las dos alternativas ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$).

Para las escenasrios 2 y 3, la Figura 13 y la Figura 15 presentan los resultados del análisis de sensibilidad, los cuales indican que, para la comparación entre pembrolizumab en combinación con axitinib contra sunitinib, las variables que generan mayor impacto en la incertidumbre del modelo son los AVAC de libre progresión ($q_{\text{LibreProgresion}}$), los AVAC de la segunda línea en progresión de la enfermedad ($q_{\text{Progresion_SegundaLinea}}$), la probabilidad de libre progresión a progresión de la enfermedad ($p_{\text{LibreProgresion_Progresion}}$), la probabilidad de progresión a muerte para ambas alternativas ($p_{\text{Progresion_Muerte}}$), la probabilidad de libre progresión a muerte para ambas alternativas ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$) y la probabilidad de ocurrencia de algunos eventos adversos ($p_{\text{NombreEventoAdverso}}$) - como hipertensión, diarrea o colitis, síndrome de mano-pie, neutropenia, anemia para las dos alternativas -.

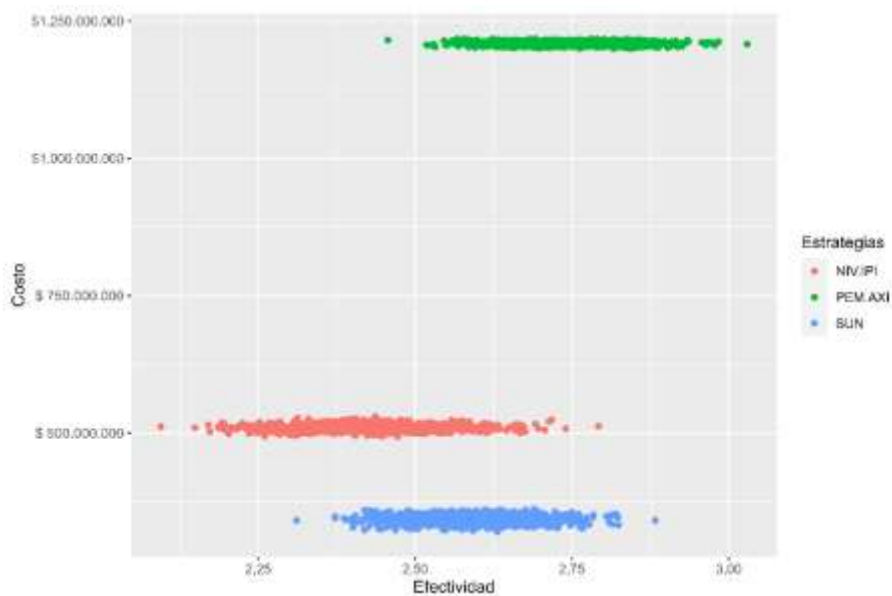
Por otra parte, en el caso de sunitinib comparado con nivolumab en combinación con ipilimumab se observa que en el escenario 3 se presentan una cantidad mayor de variables con alta influencia en la incertidumbre del modelo (ver Figura 13), como son la probabilidad de progresión a muerte ($p_{\text{Progresion_Muerte}}$) y libre progresión a muerte ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$) para las dos alternativas. Por su parte, en el escenario 3 (ver Figura 15), esas variables son las probabilidades de transición mencionadas en el escenario 2, la tasa de descuento, los costos del primer y segundo año de nivolumab en combinación con ipilimumab en libre progresión ($c_{\text{LibreProgresion_Med_1_NIV_NIV.IPI}}$ y $c_{\text{LibreProgresion_Med_2_NIV_NIV.IPI}}$), costos de sunitinib en libre progresión ($c_{\text{LibreProgresion_Med_SUN}}$), los AVAC de libre progresión ($q_{\text{LibreProgresion}}$), costos de segunda línea para sunitinib ($c_{\text{SegundaLinea_Med_SUN}}$), los AVAC de eventos adversos grado 3 y 4 ($q_{\text{EA_Grado3.4}}$), y los costos de progresión de la enfermedad para nivolumab en combinación con ipilimumab ($c_{\text{Progresion_SegundaLinea_NIV.IPI}}$).

Dados los resultados obtenidos por los tres escenarios planteados, se infiere que (i) no se encuentran diferencias en la frontera de costo-efectividad, la cual está representada por sunitinib y pembrolizumab en combinación con axitinib, en el respectivo orden de mención, (ii) la alternativa costo-efectiva se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano, y (iii) se presentan cambios en las diferencias de efectividad para sunitinib vs. pembrolizumab en combinación con axitinib. Teniendo, en esta última, casos en los cuales la diferencia en efectividad es casi imperceptible, con un delta

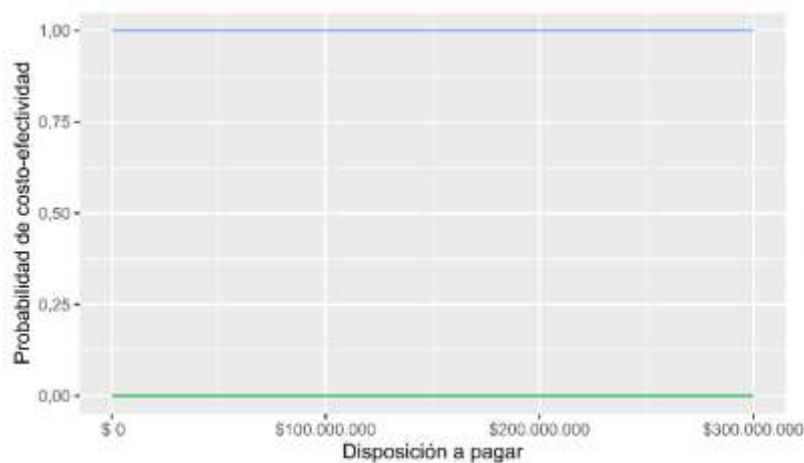
de 0,0062 AVAC. Adicionalmente, nivolumab en combinación con ipilimumab no representa una alternativa a considerar en este tipo de riesgo, siendo así acorde a su exclusión de las alternativas consideradas para este riesgo y en la práctica clínica. Por último, cabe resaltar que usando datos a nivel de estudios, ya sea la curva o los HR, da resultados muy similares, difiriendo un poco de los obtenidos usando datos del metaanálisis.

Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 1

Gráfico de dispersión

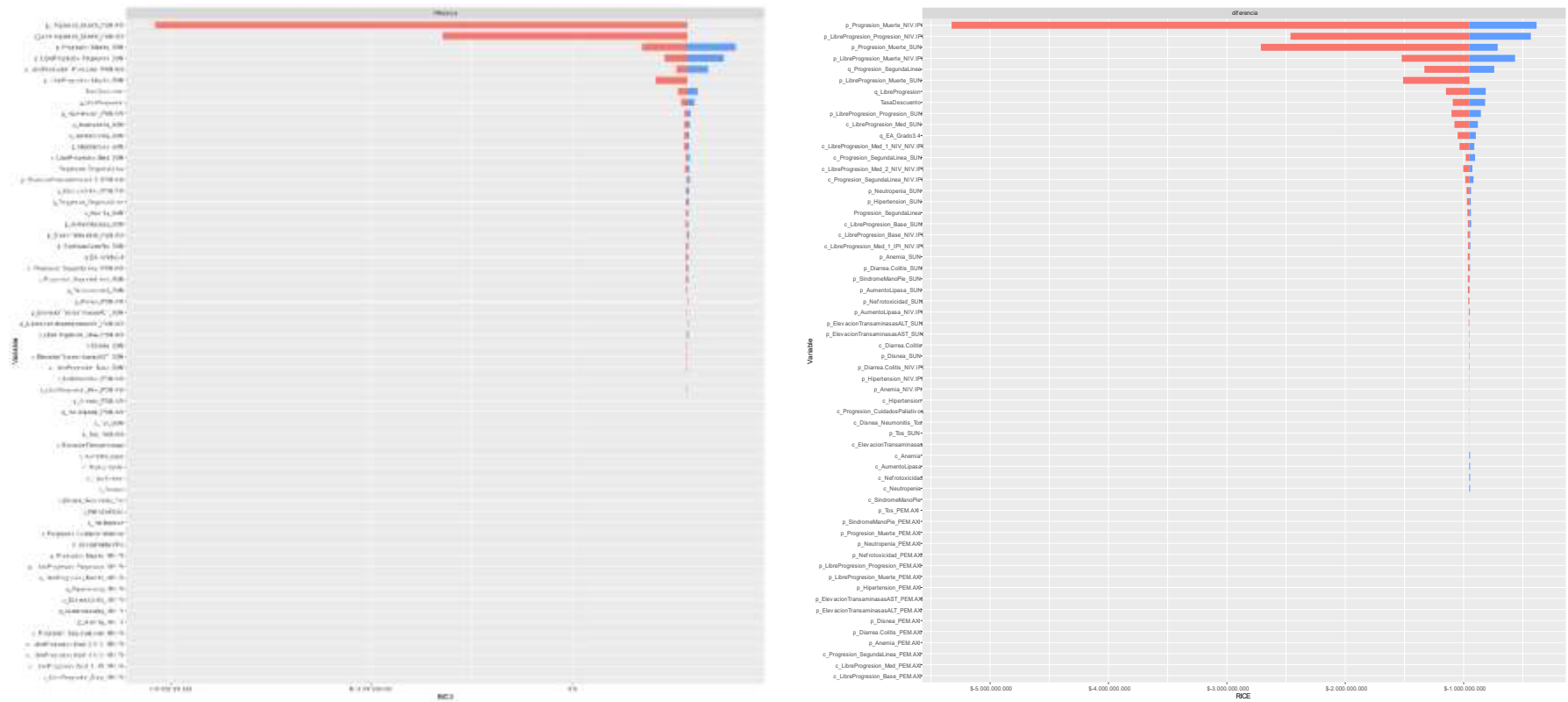


Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 11. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 1



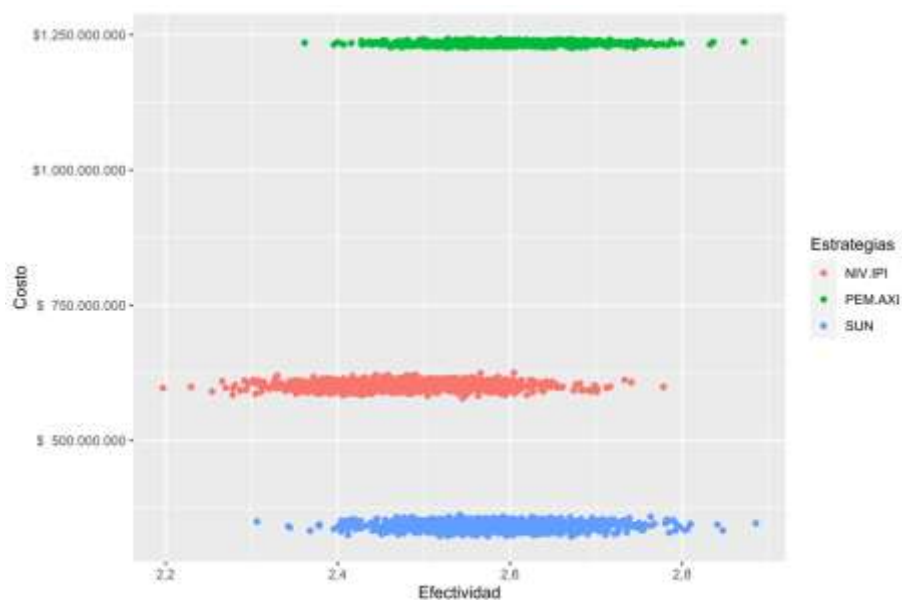
Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib

Sunitinib vs. nivolumab en combinación con ipilimumab

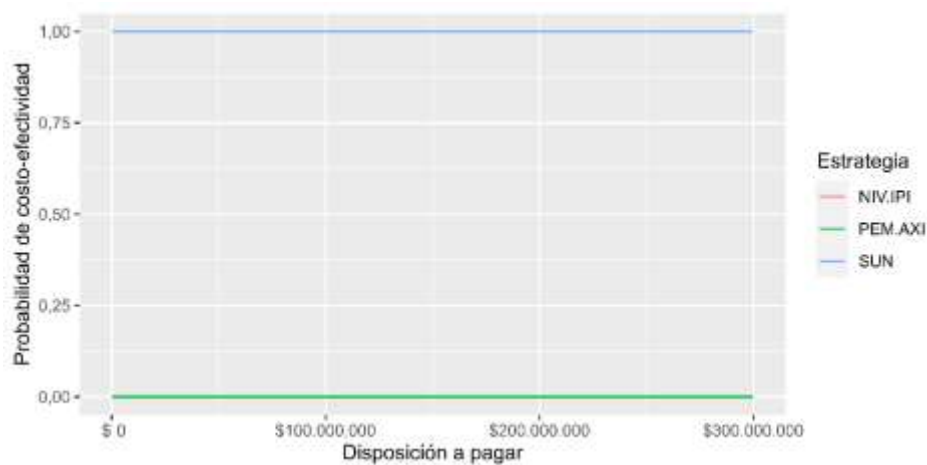
Fuente: elaboración propia.

Figura 12. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 2

Gráfico de dispersión

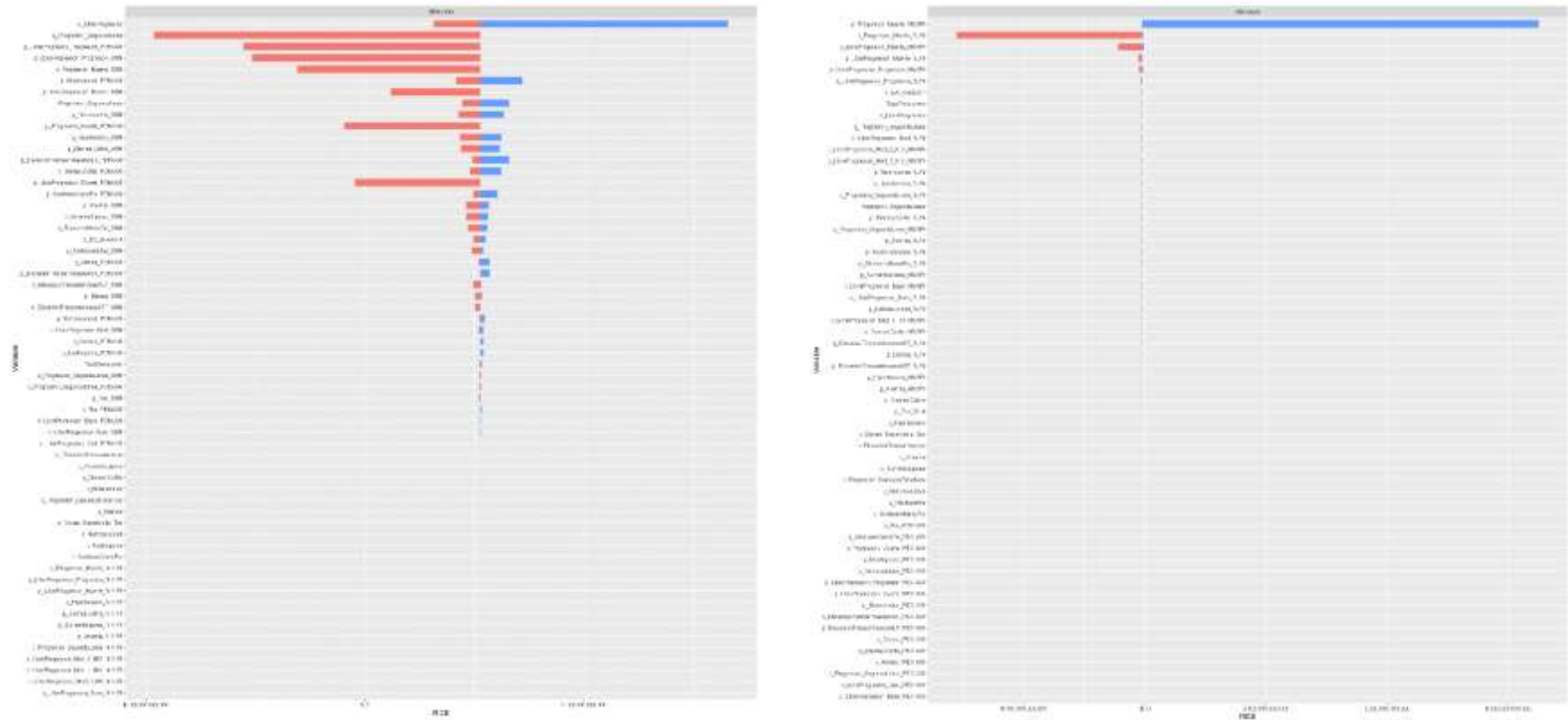


Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 13. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 2



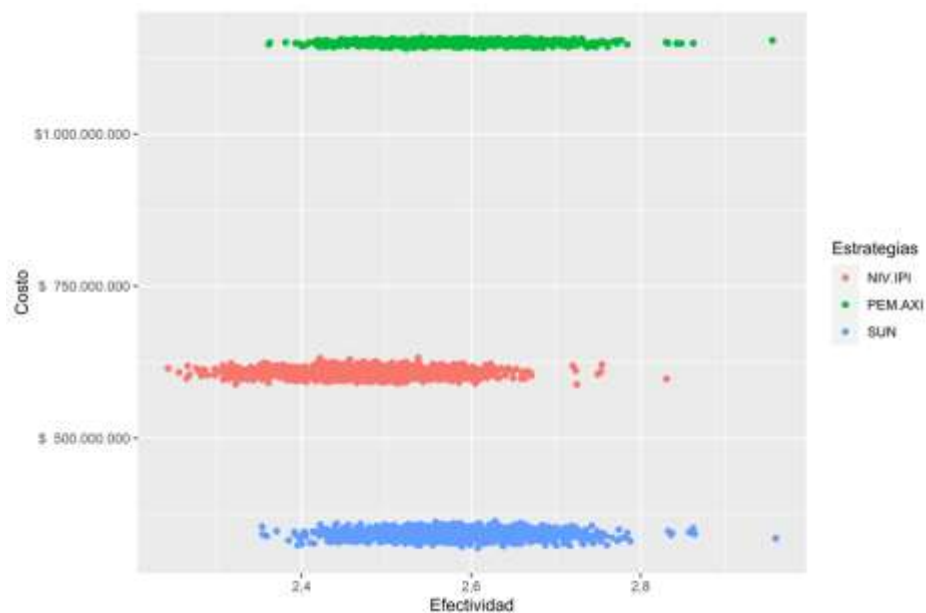
Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib

Sunitinib vs. nivolumab en combinación con ipilimumab

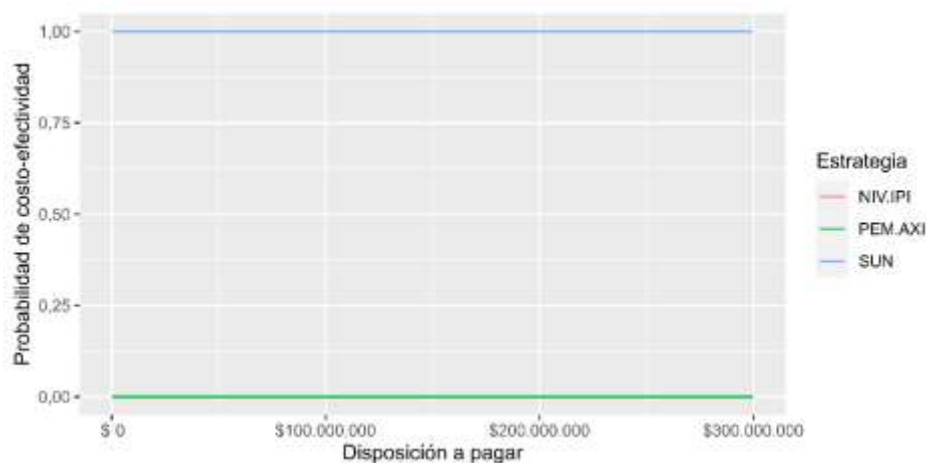
Fuente: elaboración propia.

Figura 14. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 3

Gráfico de dispersión

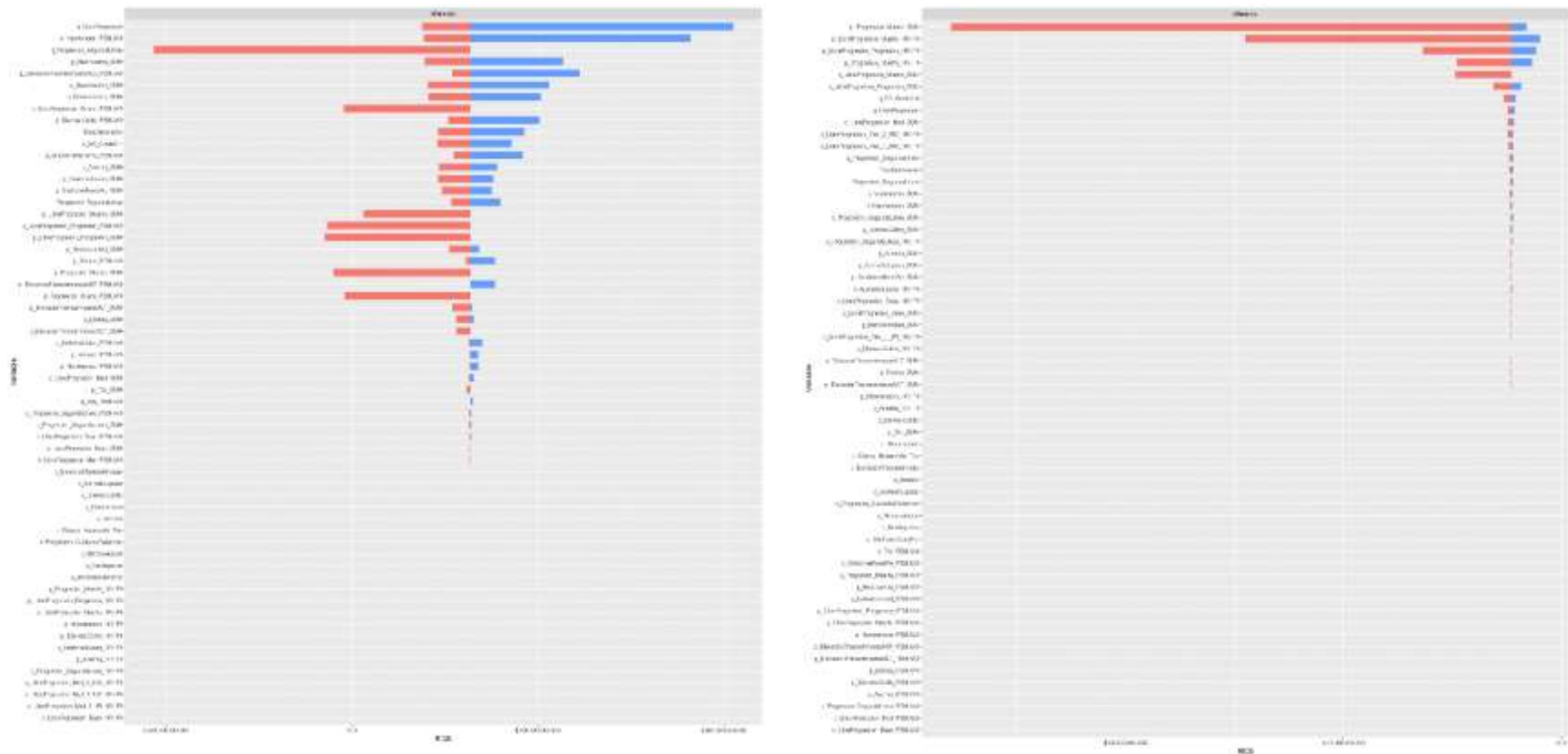


Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 15. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 3



Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib

Sunitinib vs. nivolumab en combinación con ipilimumab

Fuente: elaboración propia.

5.2.3. Resultados del modelo de riesgo intermedio-desfavorable

Finalmente, para el caso del modelo de riesgo intermedio-desfavorable los resultados de costo-efectividad se presentan en la tabla 23. Los resultados para los tres escenarios de modelación muestran que tanto nivolumab en combinación con ipilimumab y pembrolizumab en combinación con axitinib son estrategias más costosas y que reportan mayor AVAC en comparación con sunitinib. Además, como lo sugieren los expertos clínicos, los escenarios de modelación 2 y 3 reportan menos AVAC adicionales cuando se compara pembrolizumab en combinación con axitinib contra nivolumab en combinación con ipilimumab, lo cual es consistente con la práctica clínica. Sin embargo, como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, el costo por AVAC adicional para estas dos estrategias es superior al umbral de costo-efectividad, siendo pembrolizumab en combinación con axitinib la estrategia con la RICE más alta.

De esta forma, la estrategia costo-efectiva para riesgo intermedio-desfavorable es sunitinib. Si se comparan estos resultados con los estudios de evaluación económica incluidos en el análisis, se observa que nivolumab en combinación con ipilimumab para otros países puede resultar costo-efectivo para el riesgo intermedio-desfavorable en la medida que la RICE es menor al umbral de costo-efectividad de cada país, como es el caso de: Estados Unidos con una RICE de US \$85506/AVAC para el estudio de Wu (2018) (81), US \$108363/AVAC en el estudio de Wang (2019) (58) y US \$1257397/AVAC en el estudio de Reinhorn (2019) (89), partiendo de un umbral de costo-efectividad definido entre US \$100000 y US \$150000 por AVAC para los tres casos; China con una RICE de US \$4602 y un umbral de US \$27351/AVAC (81); Italia con una RICE de €42521/AVAC y el umbral definido en €60000/AVAC (93); Grecia con una RICE de €32209/AVAC, la cual se encuentra por debajo de un umbral definido en 2 PIB per cápita, pero no reportan el valor de dicho umbral (69). En contraste, para el caso de Reino Unido con un umbral de costo-efectividad definido en US \$65000 por AVAC y una RICE de US \$126499/AVAC, nivolumab en combinación con ipilimumab no es una alternativa rentable (81).

De manera similar a los resultados de este estudio, en el caso de pembrolizumab en combinación con axitinib se encontró un estudio que afirma que en el contexto de China no es una estrategia costo-efectiva en comparación con sunitinib, ya que la RICE supera el umbral de costo efectividad definido en US \$29306 por AVAC, como se mencionó anteriormente; sin embargo, este último análisis se realiza sin distinguir por grupo de riesgo (92).

En ese sentido, cabe aclarar que la conclusión en cuanto a si son estrategias costo-efectivas o no depende particularmente del costo del tratamiento según el país que se esté analizando y el umbral de costo-efectividad definido para cada análisis, y si este último es función del PIB per cápita, nuevamente del país donde se desarrolla el estudio.

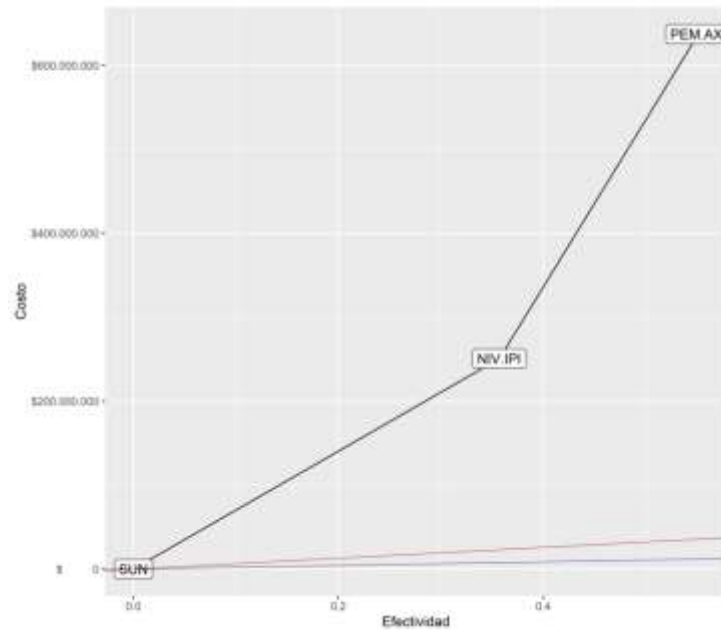
Tabla 23. Resultados del modelo de riesgo intermedio-desfavorable

Población	Escenario	Estrategias	Costos	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	RICE	Referencia	Estrategia Costo-Efectiva
Riesgo intermedio-desfavorable	1	Sunitinib	\$ 235.928.595		1,675				Sí
		Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 491.444.493	\$ 255.515.899	2,032	0,3567	\$ 716.374.851	Sunitinib	No
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 873.488.279	\$ 382.043.786	2,226	0,1938	\$ 1.971.819.083	Nivolumab en combinación con ipilimumab	No
	2	Sunitinib	\$ 235.918.026		1,678				Sí
		Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 488.931.719	\$ 253.013.692	2,033	0,3549	\$ 712.877.962	Sunitinib	No
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 844.944.376	\$ 356.012.657	2,076	0,0431	\$ 8.261.665.952	Nivolumab en combinación con ipilimumab	No
	3	Sunitinib	\$ 236.161.435		1,677				Sí
		Nivolumab en combinación con ipilimumab	\$ 514.659.605	\$ 278.498.170	2,015	0,3383	\$ 823.207.425	Sunitinib	No
		Pembrolizumab en combinación con axitinib	\$ 951.914.309	\$ 437.254.704	2,041	0,0259	\$ 16.878.151.737	Nivolumab en combinación con ipilimumab	No

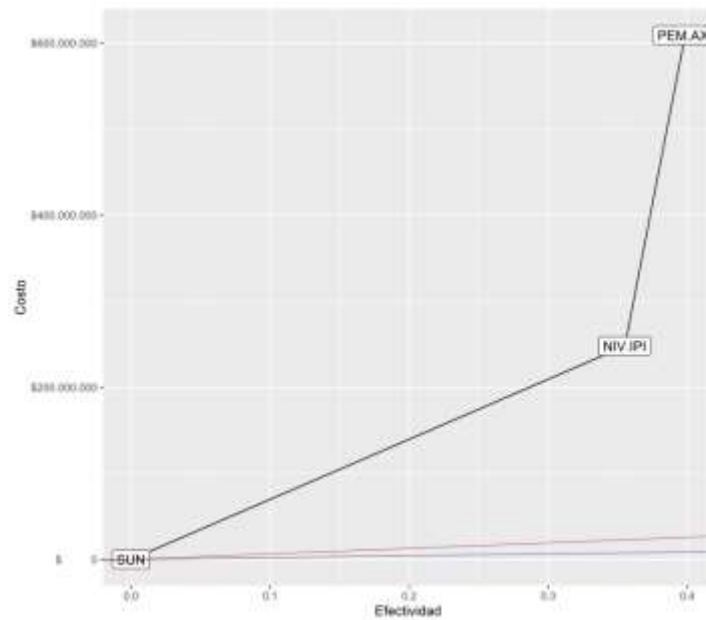
Fuente: elaboración propia.

Figura 16. Plano de costo efectividad del modelo de riesgo intermedio-desfavorable

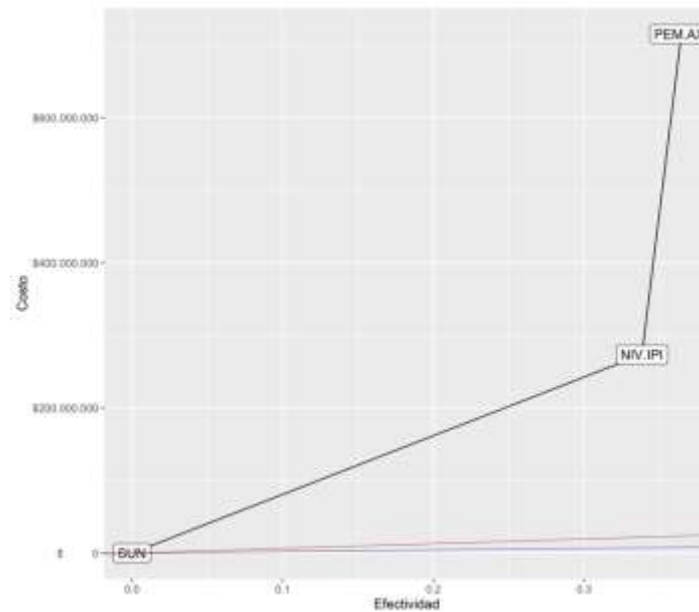
Escenario 1



Escenario 2



Escenario 3



Fuente: elaboración propia.

Al igual que en los modelos anteriores de riesgo global y favorable, los análisis de sensibilidad se presentan para los tres escenarios de modelación correspondientes a riesgo intermedio-desfavorable.

En los resultados de los análisis de sensibilidad probabilísticos presentados en la Figura 17, Figura 19 y Figura 21 no se observan diferencias relevantes. En ese sentido, los gráficos de dispersión muestran que las simulaciones de las alternativas se ubican en el cuadrante creciente del plano. Además, la dispersión en cuanto a la efectividad es mayor para el eje de efectividad que el de costos. Sin embargo, los resultados son consistentes con los del caso base (ver Figura 16) y, por lo tanto, es posible afirmar que hay un bajo nivel de incertidumbre relacionado con la estimación. Por otro lado, la curva de aceptabilidad indica que sunitinib continúa siendo la única estrategia costo-efectiva al 100%, incluso a niveles muy elevados de disposición a pagar de \$300.000.000.

Por otra parte, los resultados del análisis de sensibilidad determinístico para la comparación entre sunitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab no presentan diferencias (ver Figura 18, Figura 20 y

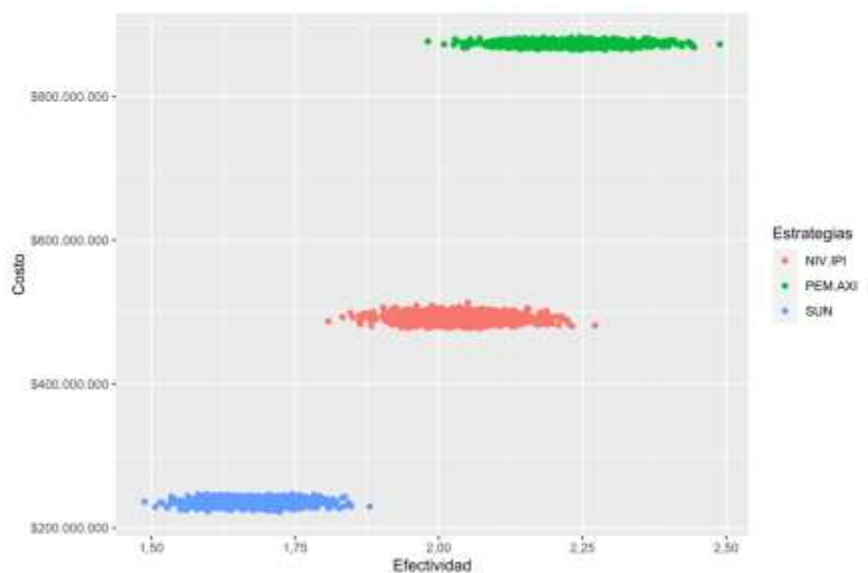
Fuente: elaboración propia.

Figura 22). Las variables que mayor impacto generan sobre la incertidumbre del modelo son las probabilidades de transición de los estadios para las dos alternativas: progresión a muerte ($p_{\text{Progresion_Muerte}}$), libre progresión a muerte ($p_{\text{LibreProgresion_Muerte}}$) y libre progresión a progresión de la enfermedad ($p_{\text{LibreProgresion_Progresion}}$). También se resalta las variables: la tasa de descuento, los costos de libre progresión del nivolumab en combinación con ipilimumab para el primer y segundo año ($c_{\text{LibreProgresion_Med_1_NIV_NIV.IPI}}$ y $c_{\text{LibreProgresion_Med_2_NIV_NIV.IPI}}$), los costos de libre progresión de sunitinib ($c_{\text{LibreProgresion_Med_SUN}}$) y los costos de segunda línea para ambas alternativas ($c_{\text{SegundaLinea_Med_NombreAlternativa}}$).

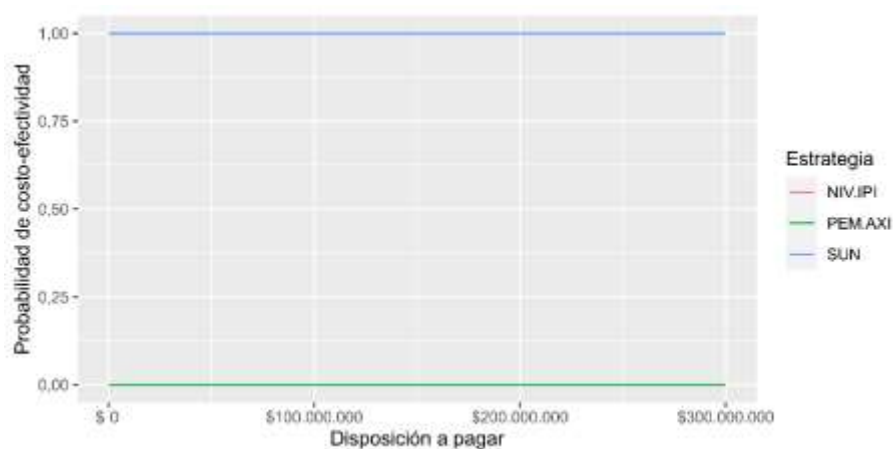
Dados los resultados obtenidos por los tres escenarios planteados, se infiere que (i) no se encuentran diferencias en la frontera de costo-efectividad, la cual está representada por sunitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab y pembrolizumab en combinación con axitinib, en el respectivo orden de mención, (ii) la alternativa costo-efectiva se mantiene constante incluso bajo un umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano, y (iii) se presentan cambios en las diferencias de efectividad para nivolumab en combinación con ipilimumab vs. pembrolizumab en combinación con axitinib. Teniéndose, en esta última, casos en los cuales las diferencias en efectividad son bastante bajas, con un delta de 0,0259 AVAC. Por último, cabe resaltar que usando datos a nivel de estudios, ya sea la curva o los HR, da resultados muy similares, difiriendo un poco de los obtenidos usando datos del metaanálisis.

Figura 17. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo de riesgo intermedio-desfavorable – Escenario 1

Gráfico de dispersión

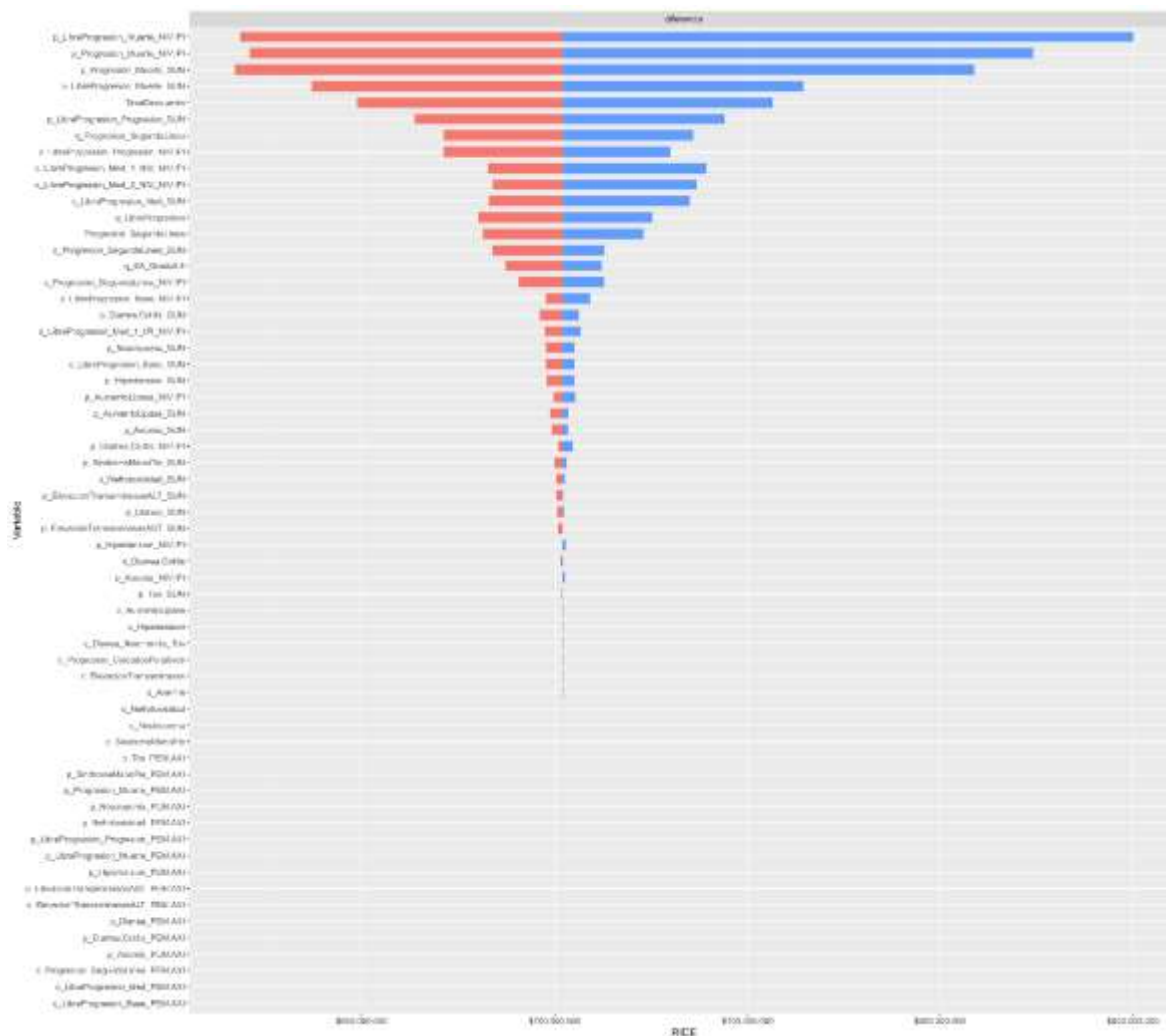


Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 18. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo de riesgo intermedio-desfavorable – Escenario 1

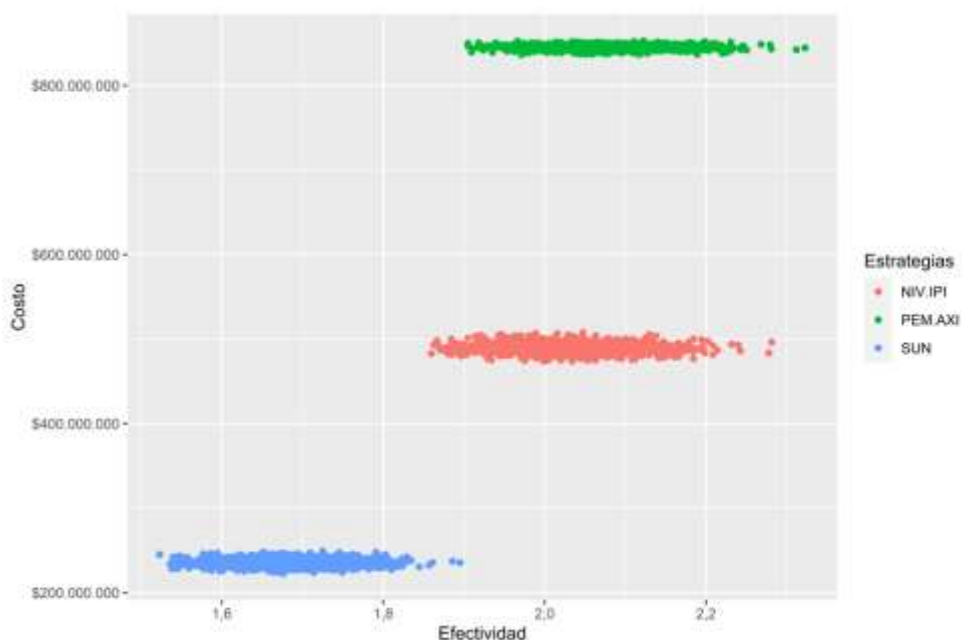


Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib

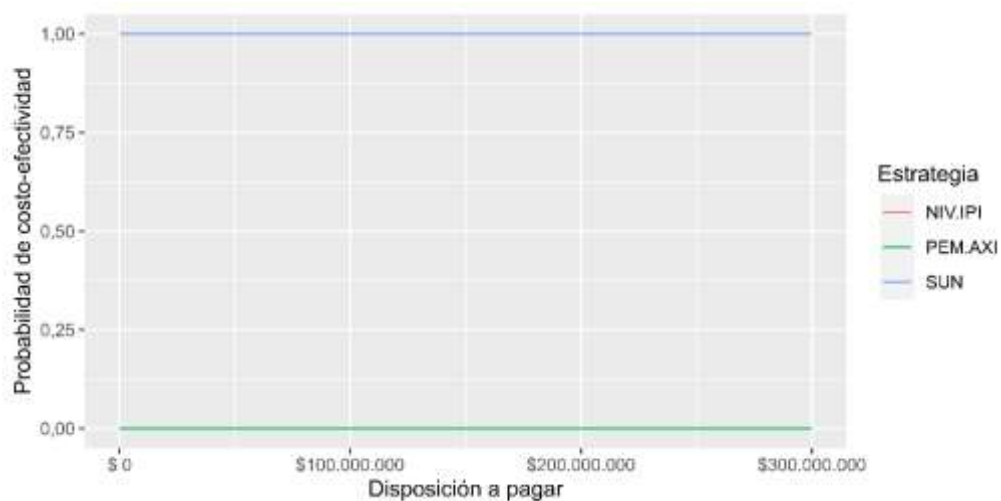
Fuente: elaboración propia.

Figura 19. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo de riesgo intermedio-desfavorable – Escenario 2

Gráfico de dispersión

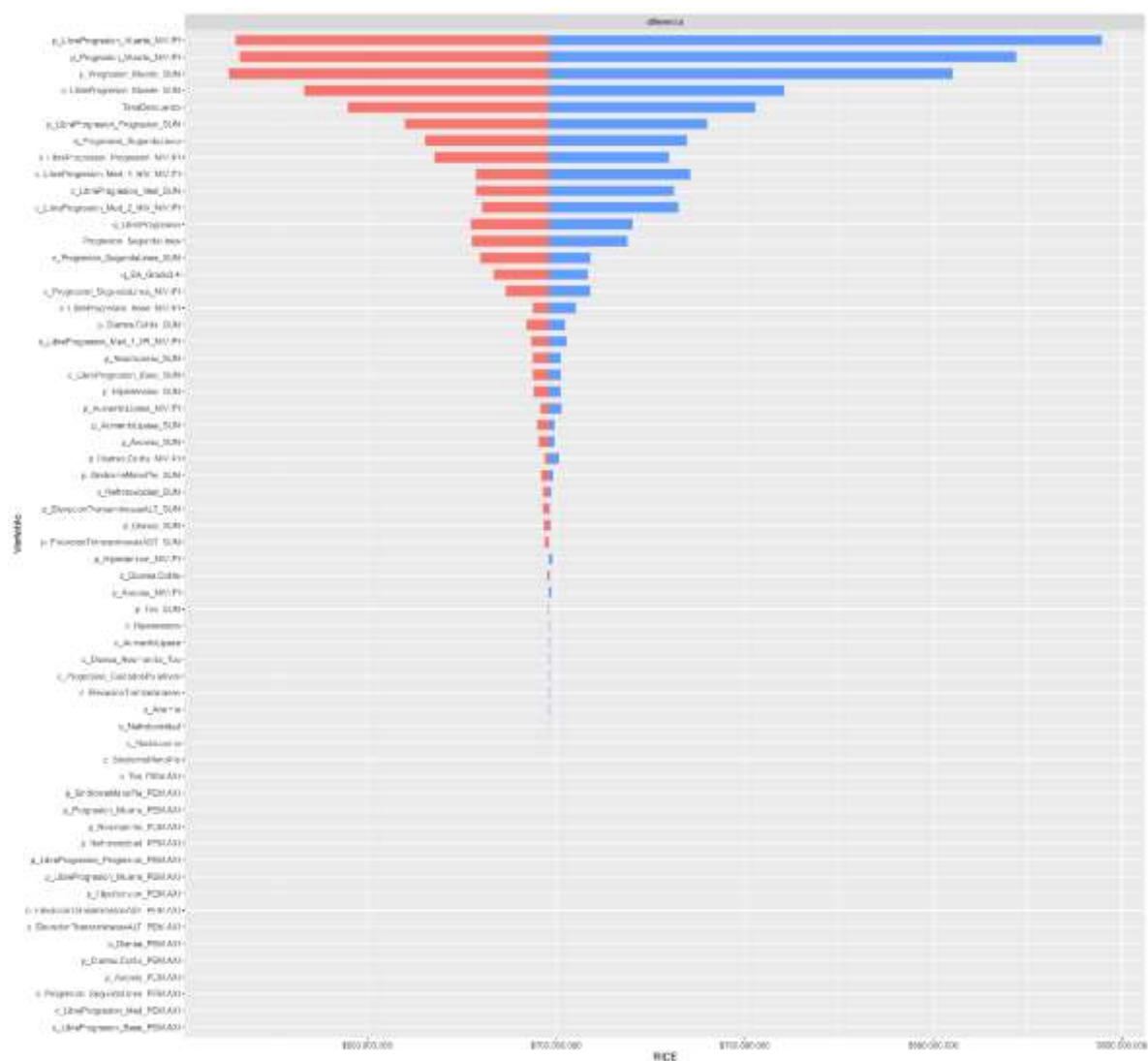


Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 20. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 2

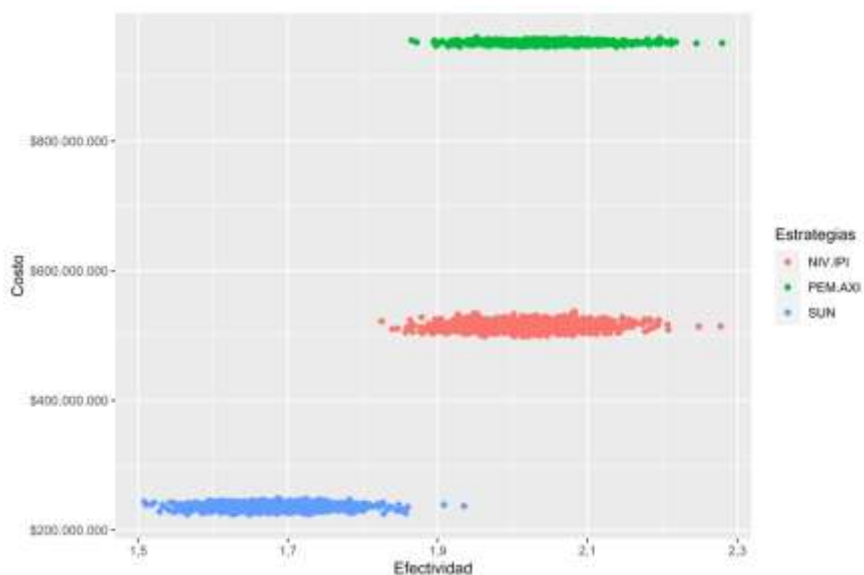


Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib

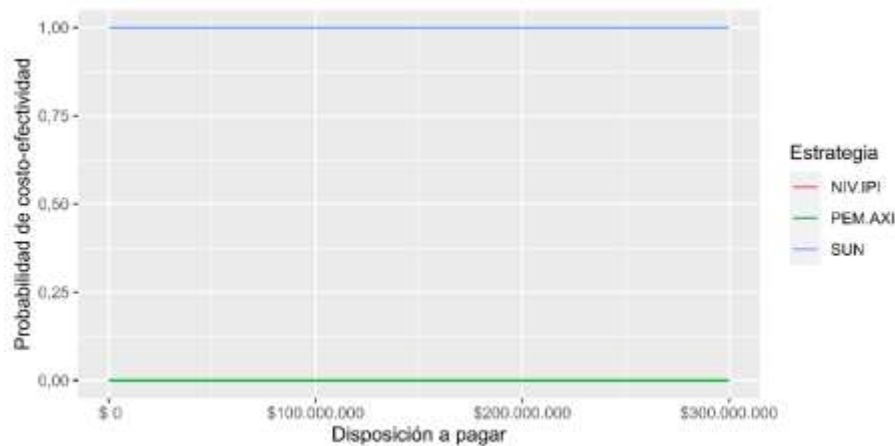
Fuente: elaboración propia.

Figura 21. Análisis de sensibilidad probabilístico para el modelo de riesgo favorable – Escenario 3

Gráfico de dispersión

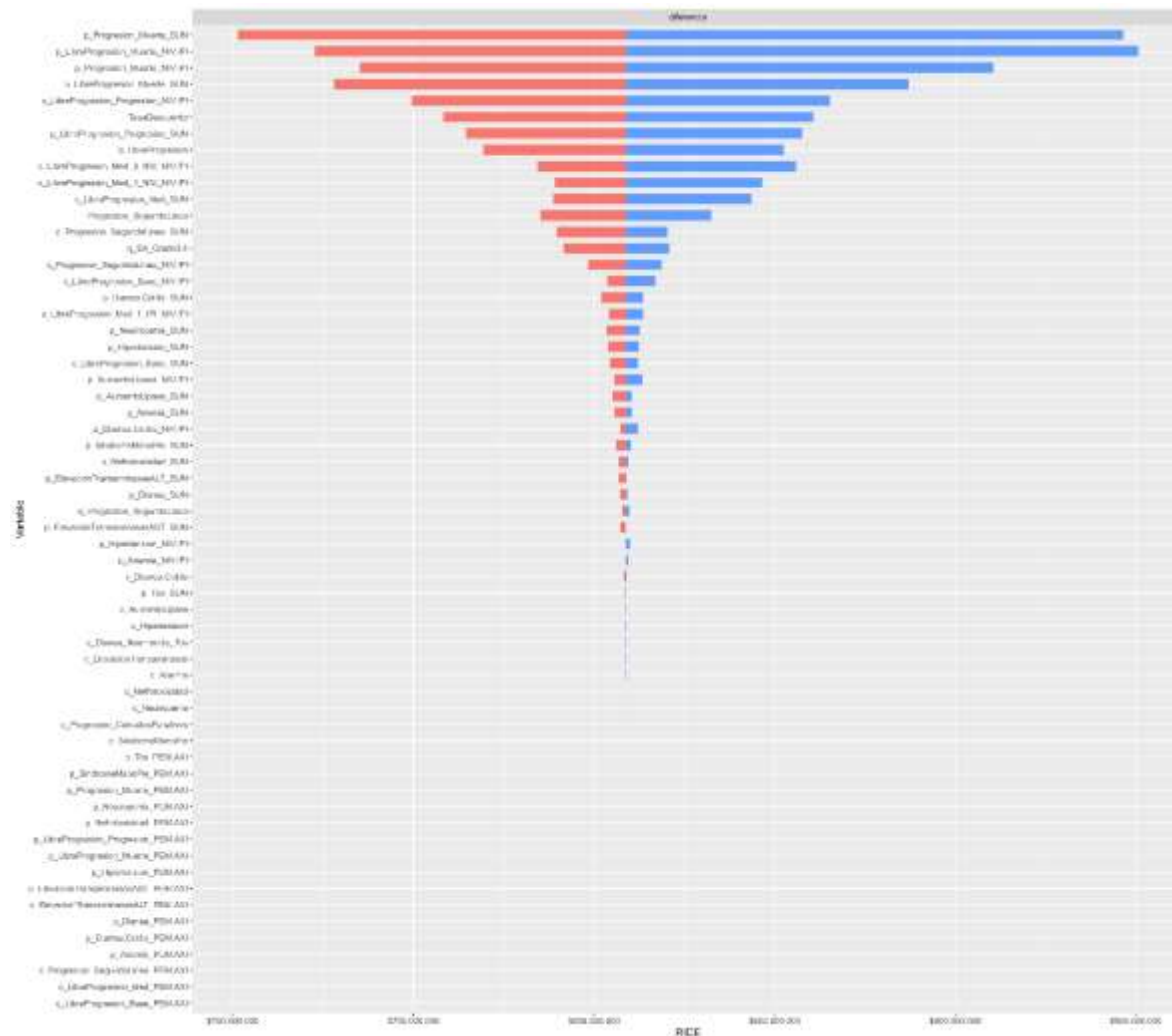


Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

Figura 22. Análisis de sensibilidad determinístico para el modelo de riesgo favorable –Escenario 3



Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib

Fuente: elaboración propia.

6. Valoración del posicionamiento terapéutico

6.1. Metodología

Se realizó un panel de valoración de posicionamiento terapéutico. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de

efectividad y seguridad y a la evaluación económica, los cuales fueron presentados de manera detallada durante la sesión, en la que se recogieron aportes y se aclararon dudas con respecto a estos datos.

6.1.1. Metodología

Se realizó un panel de valoración de posicionamiento terapéutico. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad y a la evaluación económica, los cuales fueron presentados de manera detallada durante la sesión, en la que se recogieron aportes y se aclararon dudas con respecto a estos datos.

6.1.2. Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (un médico internista, especialista en oncología, PhD en cáncer renal; un médico especialista en hematología, especialista en oncología clínica; tres médicos urólogos especialistas en oncología; un médico internista especialista en nefrología), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en química (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un ingeniero matemático). En el anexo 16 se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

6.1.3. Desarrollo del panel

Se siguió el siguiente orden:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de los análisis de costos.
5. Presentación de los resultados de la evaluación económica
6. Discusión sobre los grupos terapéuticos a desarrollar.
7. Votación
8. Revisión de los resultados de la votación.

La información correspondiente a los puntos 1 a 5 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 5 y 6).

6.1.4. Discusión

En el punto 5 se desarrolló la siguiente pregunta de discusión, previa a la realización de las votaciones: *de acuerdo con la práctica clínica ¿se debería realizar el ejercicio de*

posicionamiento de manera global (sin discriminar por subgrupos de riesgo) además de hacer el ejercicio por los tres subgrupos de riesgo (favorable, intermedio y desfavorable).

Los argumentos a favor de hacer un posicionamiento de manera global (sin discriminar por subgrupos de riesgo) fueron:

- En los primeros estudios sobre las distintas moléculas se presentó la información independientemente del grupo de riesgo pronóstico; algunas de estas moléculas se están analizando en el presente posicionamiento.
- En los años 2007 y 2008, cuando los tratamientos eran sunitinib y sorafenib, los pacientes no se clasificaban; fue con la llegada de nuevas moléculas que los estudios pivotaes empezaron a hacer la clasificación y presentaban resultados para pacientes con riesgo favorable e intermedio, pero no para pacientes con riesgo desfavorable.
- Se podría hacer el ejercicio de posicionamiento global teniendo en cuenta que todos los estudios, excepto el que evalúa nivolumab e ipilimumab, presentan también resultados de manera global. Además, las nuevas moléculas que aún no están comercializadas en Colombia (cabozatinib, lenvatinib) están indicadas para todos los pacientes con cáncer renal.
- En el metanálisis en red de Wang et al, el cual fue seleccionado como el estudio base para realizar la evaluación de efectividad y seguridad para el posicionamiento, se hizo el análisis sin discriminar por grupos de riesgo.

Los argumentos a favor de hacer un posicionamiento solo por grupos de riesgo fueron:

- Aunque los estudios presentan resultados de manera global, en algunos tratamientos se puede observar que existen diferencias entre los grupos de pacientes en distintos grupos de riesgo. Si bien alguna molécula puede servir para todos los pacientes, puede observarse un mayor beneficio en alguno de los grupos.
- La práctica clínica habitual consiste en la clasificación de los pacientes en los tres grupos de riesgo. Se escoge el tratamiento dependiendo tanto del tipo de paciente como de su clasificación. Por lo tanto, la decisión sobre la utilización de una u otra molécula depende del riesgo pronóstico de los pacientes.
- Presentar un posicionamiento de manera global puede generar confusión en el usuario de la clasificación final, dado que –si no conoce el contexto del posicionamiento– puede prescribir el tratamiento sin atender a las particularidades del pronóstico del paciente en función de su evaluación inicial de riesgo.
- El efecto de las moléculas *pembrolizumab en combinación con axitinib* y *nivolumab en combinación con ipilimumab*, es diferente en los grupos de riesgo favorable versus no favorable, lo cual está respaldado en las guías de práctica clínica (5,25,120).

Se presentó además un argumento para realizar el ejercicio de posicionamiento agrupando los riesgos intermedio y desfavorable:

- El comportamiento de los tratamientos es similar en estos dos subgrupos, así se presenta en algunas guías y también se reporta en los estudios.

A partir de estos argumentos, el grupo de expertos acordó realizar el ejercicio de posicionamiento para dos subgrupos de pacientes:

- Pacientes con riesgo favorable.
- Pacientes con riesgo intermedio/desfavorable.

6.1.5. Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima: los expertos recibieron un enlace a dos formularios en *google docs* en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los formularios enviados a los expertos.

Formulario para posicionamiento en el grupo de riesgo favorable



Formulario para posicionamiento en el grupo de riesgo intermedio/desfavorable



Figura 23. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La Regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contado todos los votos y sumado los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda que por sus característica suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.e. tecnologías en salud) por orden de preferencia (p.e. beneficios terapéuticos y costos) (121). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (122), Saari (123), Dummett (124), García y Martínez (125,126), entre otros.

6.2. Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

Tabla 24. Resultados de la votación para el posicionamiento terapéutico en el grupo de riesgo favorable

Experto	Pembrolizumab en combinación con axitinib	Pazopanib	Sunitinib	Bevacizumab en combinación con Interferón alfa	Sorafenib
1	Posición 2	Posición 3	Posición 1	Posición 4	Posición 4
2	Posición 3	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 5
3	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 5
4	Posición 3	Posición 1	Posición 2	Posición 5	Posición 4
5	Posición 1	Posición 3	Posición 2	Posición 5	Posición 4
6	Posición 1	Posición 3	Posición 2	Posición 4	Posición 5
Posición final (Regla de Borda)	Posición 1	Posición 3	Posición 2	Posición 4	Posición 5

Fuente: elaboración propia

Tabla 25. Resultados de la votación para el posicionamiento terapéutico en el grupo de riesgo intermedio/desfavorable.

Experto	Pembrolizumab en combinación con axitinib	Nivolumab en combinación con ipilimumab	Pazopanib	Temsirolimus	Sunitinib	Bevacizumab en combinación con Interferon alfa	Sorafenib
1	Posición 1	Posición 1	Posición 3	Posición 4	Posición 2	Posición 6	Posición 5
2	Posición 5	Posición 1	Posición 2	Posición 4	Posición 3	Posición 6	Posición 7
3	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 5	Posición 3	Posición 6	Posición 7
4	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 5	Posición 4	Posición 6	Posición 7
5	Posición 4	Posición 2	Posición 3	Posición 5	Posición 1	Posición 7	Posición 6
6	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 5	Posición 3	Posición 6	Posición 7
Posición final (Regla de Borda)	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 5	Posición 3	Posición 6	Posición 7

Fuente: elaboración propia

6.3. Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Grupo de riesgo	Tecnología	Posición
Riesgo favorable	Pembrolizumab en combinación con axitinib	Posición 1
	Sunitinib	Posición 2
	Bevacizumab en combinación con Interferon alfa	Posición 3
	Pazopanib	Posición 4
	Sorafenib	Posición 5
Riesgo intermedio/desfavorable	Nivolumab en combinación con ipilimumab	Posición 1
	Pembrolizumab en combinación con axitinib	Posición 2
	Sunitinib	Posición 3

Grupo de riesgo	Tecnología	Posición
	Pazopanib	Posición 4
	Temsirolimus	Posición 5
	Bevacizumab en combinación con Interferon alfa	Posición 6
	Sorafenib	Posición 7

Fuente: elaboración propia

6.4. Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

El ejercicio de posicionamiento terapéutico debe realizarse por subgrupos de riesgo pronóstico, de acuerdo con la evaluación inicial de los pacientes según alguno de los algoritmos de clasificación (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)*, *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)*); de esta manera se hizo un posicionamiento para pacientes con riesgo favorable versus pacientes con riesgo intermedio/desfavorable; en el segundo grupo se incluyeron dos subgrupos de riesgo (intermedio y desfavorable) dado que los resultados de efectividad y seguridad son similares en estos grupos y a que las guías de práctica clínica presentan las recomendaciones agrupadas para estos dos grupos de pacientes.

En el grupo de pacientes con riesgo favorable, se posicionó en primer lugar el pembrolizumab en combinación con axitinib, seguido por sunitinib, mientras que en el grupo de riesgo intermedio/desfavorable se posicionó en primer lugar el nivolumab en combinación con ipilimumab seguido por pembrolizumab en combinación con axitinib, y luego por sunitinib.

Las opciones de tratamiento posicionadas en los primeros lugares superaron los umbrales de costo-efectividad; este es, sin embargo, un resultado consistente reportado en evaluaciones económicas realizadas en otros países. Para el caso específico de riesgo favorable no es posible realizar comparaciones con otros trabajos, ya que no se encontraron estudios económicos particulares para estas alternativas; sin embargo, se encontraron estudios que no hacen la distinción por tipo de riesgo y los resultados indican que en Estados Unidos (72,83), Suecia (83), México (80), Canadá (85), Singapur (86), China (68) y España (87) el sunitinib es costo-efectivo cuando se compara contra sorafenib, interferón alfa y bevacizumab combinado con interferón alfa. Por el contrario, cuando se compara sunitinib con pazopanib, se encuentra que sunitinib no es costo-efectivo en países como en Italia (77), Estados Unidos (75), Rumania (76), Reino Unido (78) y Canadá (79). Adicional

a esto, y de manera similar a los resultados de este posicionamiento, en China obtienen que pembrolizumab en combinación con axitinib no es costo-efectiva en comparación con sunitinib, ya que la RICE supera el umbral de costo-efectividad definido en US \$29306 por AVAC (92)

Por su parte, en el caso de riesgo intermedio-desfavorable se observa que en Estados Unidos (81,89,91), China (81), Grecia (69) e Italia (93) la estrategia nivolumab en combinación con ipilimumab es costo-efectiva frente a sunitinib para pacientes de riesgo intermedio-desfavorable. En contraste, uno de estos estudios también realiza el análisis para Reino Unido (81) y encuentra que en ese contexto, nivolumab en combinación con ipilimumab no es rentable.

Dado que el sorafenib fue posicionado en último lugar, debe tenerse en cuenta que aunque esta molécula tiene indicación de acuerdo con su registro sanitario INVIMA para el tratamiento de carcinoma renal, en las guías de práctica clínica de los últimos dos años no se menciona como una opción de tratamiento de primera línea (5,25,120). Además, como se observa en los resultados de este posicionamiento y en la literatura mencionada previamente, es la opción dominada en los análisis de costo-efectividad.

En relación con el bevacizumab en combinación con interferón alfa algunos estudios mencionan la molécula alfa 2a, otros no mencionan si es alfa 2a o 2b; sin embargo, como se mencionó anteriormente, ninguno de los interferones alfa tiene registros sanitarios vigentes, con lo cual no se encuentran autorizados para comercialización en Colombia y solamente el interferón alfa 2b forma parte de los medicamentos incluidos en el listado de medicamentos vitales no disponibles; por lo tanto, se recomienda solicitar a la comisión revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) su concepto referente a si esto incurriría en un uso off label del bevacizumab e interferón alfa 2b, y en caso afirmativo se tendría que omitir las recomendaciones dadas en el presente documento referente a dicha intervención.

Los análisis tanto de efectividad y seguridad como de costo-efectividad, presentados en este informe de posicionamiento, dependieron de la disponibilidad de información y de estudios: no se encontraron estudios que hicieran todas las posibles comparaciones entre las moléculas en cada uno de los grupos de riesgo pronóstico propuesto en la pregunta de investigación.

7. Referencias

1. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Anuario estadístico 2017 [Internet]. Bogotá (CO); 2020. 136 p. Available from: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/AnuarioINC2017>
3. de Vries E, Meneses MX, Piñeros M. Years of life lost as a measure of cancer burden in Colombia, 1997-2012. *Biomedica*. 2016;36(4):547–55.
4. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 13];70(1):93–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/>
5. Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, de-Velasco G, Beato C, Chirivella I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):256–69.
6. Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Citarella Otero D, Rangel J, Estrada Guerrero A, Patiño ID. Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urol Colomb*. 2016;25(2):169–89.
7. Padala SA, Kallam A. Cancer, Clear Cell Renal Carcinoma [Internet]. StatPearls. 2020 [cited 2020 Aug 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491576>
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706–20.
9. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
10. España M-HI de, editor. Harrison: Principios de Medicina Interna. 18th ed. 2013. 577–578 p.
11. Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Citarella Otero D, Rangel J, Estrada Guerrero A, Patiño ID. Management guide of renal cell carcinoma. *Urol Colomb*. 2016 May;25(2):169–89.
12. Terapias dirigidas contra el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer.

13. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS-CIMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto interferón alfa-2b recombinante. 2010.
14. Fuenmayor, Jaheli, Gamez Hoyos, Ricardo, Montaña RF. Anticuerpos Monoclonales en el Tratamiento del Cáncer. Terapia dirigida para Tumores Sólidos. Rev Venez Oncol [Internet]. 2013;25:236–54.
15. Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Neurocirugía contemporánea. 2019.
16. Inés Vargas-rojas M, Jiménez-álvarez L, Ramírez G, Torres-garcía D, Barquera R, Alicia Gastelum-martínez A, et al. PD-1 y sus ligandos como reguladores de la respuesta inmune. Revista del Instituto nacional de enfermedades respiratorias. 2008;21:4.
17. Instituto Canario de Investigación del Cáncer (Biocáncer). La ruta mTOR como diana terapéutica. 2006.
18. Rodríguez Pérez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. 2011;31(3):251–6.
19. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodríguez Mora K, Ysmael-Acle Sánchez B, Mora Román JJ. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. Rev Médica la Univ Costa Rica. 2019 Apr;13(1):19.
20. Anticuerpos monoclonales contra el cáncer - Info-farmacia.
21. American Cancer Society. Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios. 2019.
22. Wallerand Hervé, Robert Grégoire, Bernhard Jean-Christophe, Ravaud Alain PJ-J. Inhibidores de la tirosin-quinasa en el tratamiento del cáncer de vejiga músculo-infiltrante y el cáncer de próstata hormono-refractario. Arch Esp Urol [Internet]. 2010;63(9):773–87.
23. Rubio ED. Nuevas dianas terapéuticas en cáncer: fármacos frente a los receptores de tirosina quinasa.
24. Carcinoma renal - Trastornos urogenitales - Manual MSD versión para profesionales.
25. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 12];30(5):706–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788497/>

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. 2020;
27. 6 I-IN de V de M y ALB-. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas. 2017.
28. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Listado de Medicamentos Vitales No disponibles (Corte 31 de Mayo de 2019). Colombia; 2019. p. 1.
29. Alpha-interferon | CancerQuest.
30. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug;372(9637):449–56.
31. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2020. 2020.
32. Wolters Kluwer. Lexicomp.
33. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios.
34. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Medicamentos a un clic [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 12]. Available from: www.medicamentosaunclic.com
35. Wolters Kluwer. UpToDate ®. 2020.
36. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90.
37. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–27.
38. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Heal*. 2011;14(4):417–28.
39. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value Heal*. 2011;14(4):429–37.
40. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones | Cochrane Training.

41. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:36–44.
42. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Culine S. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients Aged ≥ 75 Years with Advanced Cancer in First- and Second-Line Settings: A Meta-Analysis. *Drugs and Aging*. 2020;
43. Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Kumar J, Tanneru K, et al. Combination Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Clin Oncol*. 2020 Jul;43(7):477–83.
44. Elaidi R, Phan L, Borchellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, et al. Comparative efficacy of first-line immune-based combination therapies in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun;12(6):1–13.
45. Monteiro FSM, Soares A, Debiasi M, Schutz FA, Maluf FC, Bastos DA, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Mar;18(4).
46. Varkaris A, Xu W, Davis RB, Healy B, McDermott DF. Combining Immune Checkpoint and VEGFR Inhibition in Favorable Risk and Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Jun;18(3):179-184.e3.
47. Peinemann F, Unverzagt S, Hadjinicolaou A V., Moldenhauer I. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2019 Nov;12(4):253–62.
48. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou A V., Peinemann F, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
49. Wen T, Xiao H, Luo C, Huang L, Xiong M. Efficacy of sequential therapies with sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget Impact Journals LLC*; 2017 p. 20441–51.
50. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naïve patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs*. 2016 Jun;27(5):383–97.
51. Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(6):2275–80.

52. Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Feb;47(4):617–24.
53. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Aug;16(12):1755–67.
54. Iacovelli R, Sternberg C, Porta C, Verzoni E, Braud F, Escudier B, et al. Inhibition of the VEGF/VEGFR Pathway Improves Survival in Advanced Kidney Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Drug Targets*. 2015 Feb;16(2):164–70.
55. Buti S, Petrelli F, Ghidini A, Vavassori I, Maestroni U, Bersanelli M. Immunotherapy-based combinations versus standard first-line treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2020 Sep;22(9):1657–63.
56. Lalani AKA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *Eur Urol*. 2019;75(1):100–10.
57. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):708–15.
58. Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Zhang C, Cao G, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:78–88.
59. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–31.
60. Yepes-Núñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2019;115:1–13.
61. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017;6(1):1–5.
62. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
63. de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res*. 2018;27(1):115–24.

64. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):297–310.
65. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16–24.
66. Pardo C, Cendales R. Cáncer en Colombia 2007-2011. Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia. 2015. 1–150 p.
67. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
68. Wu B, Dong B, Xu Y, Zhang Q, Shen J, Chen H, et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: A cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. *PLoS One.* 2012 Mar;7(3).
69. Diamantogiannis F, Viktoratos P, May J, Malcolm B, de Wetering G V, Ignacio T. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED/METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN GREECE. *Value Heal.* 2019 Nov;22:S468–9.
70. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics.* 2020 Jan;38(1):97–108.
71. Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Heal.* 2011 Sep;14(6):846–51.
72. Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3995–4000.
73. Ambavane A, Yang S, Atkins MB, Rao S, Shah A, Regan MM, et al. Clinical and economic outcomes of treatment sequences for intermediate- to poor-risk advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2020 Jan;12(1):37–51.
74. De Groot S, Blommestein HM, Redekop WK, Sleijfer S, Kiemeny LALM, Oosterwijk E, et al. Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first- and second-line treatments. Postma M, editor. *PLoS One.* 2017 May;12(5):e0177364.

75. Nakhaipour HR, Delea T, Amdahl J, Diaz J, Hackshaw MD. Cost-effectiveness of pazopanib (PAZ) versus sunitinib (SUN) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2014 May;32(15_suppl):e17551–e17551.
76. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. *J Med Life*. 2018 Oct;11(4):306–11.
77. Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib as First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma from an Italian National Health Service Perspective. *Clin Ther*. 2017 Mar;39(3):567–580.e2.
78. Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. *PLoS One*. 2017 Jun;12(6).
79. Amdahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(4):e340–54.
80. Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF. Economic evaluation of sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma in Mexico [Evaluación económica de sunitinib como tratamiento de primera línea para cáncer de células renales metastásico en México]. *Gac Mex Oncol*. 2010;9(2):48–57.
81. 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;6(1):1–9.
82. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-Effectiveness of Temsirolimus for First Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Value Heal*. 2010 Jan;13(1):61–8.
83. Benedict Á, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2011 Sep;108(5):665–72.
84. Paz-Ares L, Del Muro JG, Grande E, Díaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: Perspective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Aug;35(4):429–38.
85. Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? the example of Sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. Vol. 13, *Value in Health*. Elsevier Ltd; 2010. p. 837–45.

86. Pruis SL, Aziz MIA, Pearce F, Tan MH, Wu DBC, Ng K. Cost-Effectiveness Analysis of Sunitinib versus Interferon-Alfa for First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Singapore. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(2):126–33.
87. Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Larriba JL, López-Brea M, Castellano D, et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2011 Dec;13(12):869–77.
88. Lu P, Liang W, Li J, Hong Y, Chen Z, Liu T, et al. A Cost-Effectiveness Analysis: First-Line Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *Front Pharmacol*. 2020 May;11.
89. Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, et al. 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):366–71.
90. Skentzou E, Meng J, Lister J, Gray L. Pcn94 - Cost-Effectiveness of Cabozantinib Versus Sunitinib or Pazopanib As First-Line Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in the Uk. *Value Heal*. 2018;21(November):S30.
91. 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;5(4):491–6.
92. Chen J, Hu G, Chen Z, Wan X, Tan C, Zeng X, et al. 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):931–8.
93. Di Rienzo P, Zarrelli L, Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, Malcolm B, et al. COST-EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB COMPARED TO SUNITINIB IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED OR METASTATIC INTERMEDIATE- OR POOR-RISK RENAL CELL CARCINOMA IN ITALY. *Value Heal*. 2019 Nov;22:S469.
94. Deniz B, Ambavane A, Yang S, Altincatal A, Doan J, Rao S, et al. Treatment sequences for advanced renal cell carcinoma: A health economic assessment. *PLoS One*. 2019;14(8).
95. Remák E, Vioix H, Sandin R, Harmenberg U, Ullén A, Sandstrom P. COST EFFECTIVENESS ANALYSIS OF SUNITINIB, BEVACIZUMAB + INTERFERON-ALFA AND TEMSIROLIMUS AS FIRST-LINE THERAPY OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN SWEDEN. Vol. 12, *Value in Health*. 2009. p. A270.
96. Villa G, Hernández-Pastor LJ. Budget impact analysis of first-line treatment with

- pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer*. 2013 Sep;13.
97. Tsironis G, Koutsoukos K, Athanasakis K, Tsiara A, Tzannis K, Gerolymou M, et al. Patterns of practice and pharmacoeconomic analysis of the management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in Greece—the CRISIS study. A retrospective analysis by the Hellenic Genitourinary Cancer Group (HGUCG). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2019;19(4):491–501.
 98. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer Von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*. 2015 Nov;68(5):837–47.
 99. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec;370(9605):2103–11.
 100. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1370–85.
 101. Tomita Y, Naito S, Sassa N, Takahashi A, Kondo T, Koie T, et al. Sunitinib Versus Sorafenib as Initial Targeted Therapy for mCC-RCC With Favorable/Intermediate Risk: Multicenter Randomized Trial CROSS-J-RCC. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):e374–85.
 102. Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):673–80.
 103. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May;356(22):2271–81.
 104. Ravaud A, Barrios CH, Alekseev B, Tay MH, Agarwala SS, Yalcin S, et al. RECORD-2: Phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α -2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1378–84.
 105. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*. 2014 Mar;32(8):752–9.
 106. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition

probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: Atutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014 Feb;32(2):101–8.

107. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb;12(1):9.
108. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;0(0).
109. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1571–8.
110. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):311–23.
111. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab versus everolimus in CheckMate 025, a randomised, phase 3 clinical trial David. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139–48.
112. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1412–8.
113. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michalson D, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;687–96.
114. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061–8.
115. Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α . *Br J Cancer*. 2010;102(10):1456–60.
116. Huder GR, Motzer RJ, Rini BI, Wilding G. Phase II study of single-agent SU011248 in the secondline treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. Pfizer, Protoc Number RTKC-0511-014. 2004;
117. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED -

Sistema de Información de Precios de Medicamentos.

118. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2015. 445 p.
119. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
120. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Version 1.2021 — July 15, 2020. 2020.
121. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Historie de l'Academie Royale des Sciences; 1784.
122. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. Public Choice. 1981;36(1):153–8.
123. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
124. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. Soc Choice Welfare. 1998;15:289–296.
125. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. Public Choice. 2002 Jul;112(1/2):167–84.
126. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.
127. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507–11.
128. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual Metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014.
129. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008 Nov;26(33):5422–8.
130. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - SIVICOS Consultas Publicas.
131. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos. SISMED.
132. Ministerio de Salud y Protección Social. Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia.

133. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan de Beneficios en Salud.
134. Ariza LET. Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad. 2015.

Anexo 1. Listado de registros sanitarios INVIMA e información de vigilancia post-comercialización

Anexo 1.1 Listado de registros sanitarios INVIMA

ANTICUERPOS MONOCLONALES

- **Bevacizumab**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUT ICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENT E
L01XC07	INVIMA 2019MBT- 0019239	Bevacizu mab	Mvasi®	Solución inyectable	Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (IFN). En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de citoreducción y estadio IV. En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico	Vigente	Amgen manufactu ring limited	20149223

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUT ICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENT E
L01XC07	INVIMA 2016M- 0004782- R1	Bevacizu mab	Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 ml"	Polvo líoofilizado para reconstituir a solución inyectable	1. Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. 2. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (IFN). 3. Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente. 4. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. 5. Avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de citoreducción y estadio IV. 6. Avastin (bevacizumab) en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico" 7. Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.	Vigente	F. Hoffman- la roche Ltd.	19956001
L01XC07	INVIMA 2016M- 0004781- R1	Bevacizu mab	Avastin concentrado para solución para infusión 100mg/4ml	Solución concentrada para infusión	Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.	Vigente	F. Hoffman- la roche Ltd.	19956000

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (IFN). Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de citoreducción y estadio IV. Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.			

• **Ipilimumab**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XC11	INVIMA 2018M-0013139-R1	Ipilimumab	Yervoy® 5 mg /ml solución inyectable para infusión intravenosa	Solución inyectable	Melanoma metastásico o no resecable yervoy® (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable. Carcinoma avanzado de células renales yervoy ® en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.	Vigente	Bristol Myers squibb de Colombia s.a.	20031989

• **Nivolumab**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XC17	INVIMA 2016M- 0017496	Nivolumab	Opdivo® 40mg/4ml.	Solución para infusión	Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones. Melanoma irresecable o metastásico opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento adyuvante del melanoma opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIb/IIIc y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.	Vigente	Bristol Myers squibb de Colombia s.a.	20108161

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XC17	INVIMA 2016M- 0017495	Nivolumab	Opdivo® 100mg/10ml	Solución para infusión	1. nuevas indicaciones: cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones. Melanoma irresecable o metastásico opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento adyuvante del melanoma opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIb/IIIc y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino	Vigente	Bristol Myers squibb de Colombia s.a.	20091924

• **Pembrolizumab**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUT ICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENT E
L01XC18	INVIMA 2017M- 0017599	pembroliz umab	Keytruda® 100 mg	Solución para infusión	Melanoma keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de RGFR o ALK. Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK. Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico. Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda. Carcinoma urotelial keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino. Carcinoma de células renales keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).	Vigente	Merck Sharp & dohme corp.	20085509

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA

- Sunitinib**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XE04	INVIMA 2016M- 0006442-R1	Sunitinib malato	Sutent® capsulas 50 mg	Cápsula dura	Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).	Vigente	Pfizer s.a.s.	19968258
L01XE04	INVIMA 2016M- 0006443-R1	Sunitinib malato	Sutent® capsulas 25 mg	Cápsula dura	Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).	Vigente	Pfizer s.a.s.	19968257
L01XE04	INVIMA 2016M- 0006444-R1	Sunitinib malato	Sutent® capsulas 12.5 mg	Cápsula dura	Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).	Vigente	Pfizer s.a.s.	19968255

- Sorafenib**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XE05	INVIMA 2018M- 0006585-R1	Tosilato de sorafenib micronizado equivalente a sorafenib	Nexavar® 200mg	Tableta recubierta	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular: avanzado, intermedio que no pueda ser manejado con quemoembolización arterial (TACE)	Vigente	Bayer a.g	19971195

- Temsirolimus**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XE09	INVIMA 2016M- 0011801- R1	Temsirolimus	Torisel® 30 mg concentrado para solución para inyección (25 mg/ml)	Solución concentrada para infusión	Temsirolimus está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico en pacientes con pronóstico desfavorable (es decir, que cumple al menos 3 de los factores de pronóstico de riesgo).	Vigente	Pfizer s.a.s.	20019913

- Pazopanib**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L01XE11	INVIMA 2017M- 0012411-R1	Clorhidrato de pazopanib equivalente a pazopanib base	Votrient® 400 mg	Tableta	Nuevas indicaciones: carcinoma de células renales: votrient® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR). Sarcoma de tejidos blandos (STS) votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa. La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.	Vigente	Novartis pharma ag	20024563
L01XE11	INVIMA 2017M- 0012405-R1	Clorhidrato de pazopanib equivalente a pazopanib base	Votrient® 200 mg	Tableta	Indicaciones: carcinoma de células renales: votrient® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR). Sarcoma de tejidos blandos (STS) votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa. La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.	Vigente	Novartis pharma ag	20024562

- Axitinib**

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUT ICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENT E
L01XE17	INVIMA 2018M- 0014412- R1	Axitinib	Inlyta ® 1 mg tableta recubierta	Tableta recubierta	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.	Vigente	Pfizer s.a.s.	20056375
L01XE17	INVIMA 2018M- 0014373- R1	Axitinib	Inlyta ® 5mg tabletas recubiertas	Tableta recubierta	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.	Vigente	Pfizer s.a.s.	20050749

INTERFERONES

- Interferón alfa 2b

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
Sin información disponible	INVIMA M- 004360	Alfa -2 interferón recombinante ADN	Intron A inyectable de 10 millones u.i. /vial	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractario, leucemia de células pilosas y sarcoma de Kaposi. Medicamento alternativo en los esquemas de tratamiento quimioterapéutico, de la leucemia mielógena crónica y para el tratamiento de la hepatitis viral crónica tipos B, no A, no B y delta	Vencido	Schering corporation, usa	24137
L03AB04	M-004361	Alfa-2 interferón	Intron A inyectables 5 millones. 0.1/vial	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractario, leucemia de células pilosas y sarcoma de Kaposi. Medicamento alternativo en los esquemas de tratamiento quimioterapéutico de la leucemia mielógena crónica y para el tratamiento de la hepatitis viral crónica tipos B, numero a, b y delta.	Vencido	Schering corporation, usa	24138
Sin información disponible	M-004358	Interferón alfa 2- b	Intron A inyectable	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractario, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi. Medicamento alternativo en los esquemas de tratamiento quimioterapéutico de la leucemia mielóide crónica y hepatitis	Vencido	Schering corporation, usa	24139

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					viral crónica tipo b y delta, tratamiento de melanoma maligno.			
Sin información disponible	INVIMA M-002493	Interferón alfa 2 b	Intron A solución inyectable 10.000.000 u.i.	Solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractario, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi y medicamento alternativo en los esquemas de tratamiento quimioterapéutico de leucemia mielogena crónica y para el tratamiento de la hepatitis viral crónica tipo B no A, no B y hepatitis delta.	Vencido	Schering corporation, usa	50397
Sin información disponible	INVIMA M-002492	Interferón alfa-2 b	Intron A solución inyectable 25.000.000 u.i.	Solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractario, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi y medicamento alternativo en los esquemas del tratamiento quimioterapéutico de leucemia mielogena crónica y para el tratamiento de la hepatitis viral crónica tipo B no A, no B y hepatitis delta.	Vencido	Schering corporation, usa	50398
Sin información disponible	INVIMA M-003329	Interferón alfa 2b	Tecnoferon alfa humano	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma de Hodgkin, mieloma refractaria, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide, hepatitis B, leucemia mieloide crónica y hepatitis C.	Vencido	Merck s.a.	60035

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
Sin información disponible	INVIMA M- 002370	Interferón alfa - 2b humano recombinante	Heberon alfa 2b recombinante	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractaria, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo de células T, mucosis fungoide, hepatitis B, hepatitis C, leucemia mieloide crónica.	Vencido	Heber biotec s.a.	60197
L03AB05	INVIMA M- 010150	Interferón alfa 2b	Viraferon inyectable 3 millones iu	Inyectables	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente no Hodgkin, melanoma maligno, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta.	Vencido	Essex farmacéutica s.a.	223154
L03AB05	INVIMA M- 010128	Alfa 2 interferón	Viraferon inyectable 5 millones u.i.	Solución inyectable	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente no Hodgkin, melanoma maligno, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta.	Vencido	Essex farmacéutica s.a.	223156
L03AB05	INVIMA M- 010151	Interferón alfa 2b	Viraferon inyectable 10 millones u.i.	Inyectables	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente no Hodgkin, melanoma maligno, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta.	Vencido	Essex farmacéutica s.a.	223158
L03AB05	INVIMA M- 012018	Interferón alfa 2b	Intron A solución iny. (hsa-free) 25 mui	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, retículo endoteliosis leucemia, leucemia mielógena, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Vencido	Schering corporation, usa	227512

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					(SIDA),carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.			
L03AB05	INVIMA M-012911	Interferón alfa 2b	Intron A solución inyectable (h.s.a. free) 18 mui	Injectables	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple linfoma no Hodgkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Vencido	Schering corporation, usa	227513
Sin información disponible	INVIMA M-003226	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r. interferón alfa 2b humano recombinante 5.000.000 ui.	Solución inyectable	Antineoplásico, linfoma de Kaposi, no Hodgkin, mieloma refractario, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo de células T, hepatitis B y C, leucemia mieloide crónica	Vencido	Heber biotec s.a.	1984136
L03AB05	INVIMA M-013124	Interferón alfa-2b	Intron A solución inyectable (h.s.a. free) 3 mu.i	Injectables	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente no Hodgkin, melanoma maligno, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta, papilomatosis laríngea, retículo endoteliosis leucemia, leucemia mielogena crónica, trombocitosis	Vencido	Schering corporation, usa	19901706

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					asociada con LMC, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.			
L03AB05	INVIMA M-013128	Interferón alfa-2b	Intron A solución inyectable (hs.a. free) 5 mui	Inyectables	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente no Hodgkin, melanoma maligno, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta, papilomatosis laríngea, retículo endoteliosis leucemia, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Vencido	Schering corporation, usa	19901707
L03AB05	INVIMA 2001M-0000775	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r 10m	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractaria, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide, hepatitis B, leucemia mieloide crónica y hepatitis C.	Vencido	Heber biotec s.a.	19919432

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L03AB05	INVIMA 2001M- 0000775	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r 10m	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractaria, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide, hepatitis B, leucemia mieloide crónica y hepatitis C.	Vencido	Heber biotec s.a.	19919432
L03AB05	INVIMA 2001M- 0000775	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r 10m	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Linfoma no Hodgkin, mieloma refractaria, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide, hepatitis B, leucemia mieloide crónica y hepatitis C.	Vencido	Heber biotec s.a.	19919432
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007082	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 10 m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada a LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyronié.	Vencido	Heber biotec s.a.	19967587

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007082	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 10 m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada a LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyroni.	Vencido	Heber biotec s.a.	19967587
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007082	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 10 m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos	Vencido	Heber biotec s.a.	19967587

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyroni.			
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007075	Interferón alfa 2b recombinante humano	Lemeron 18 mui	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Indicado en las siguientes patologías: hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, retículoendoteliosis leucémica, leucemia mieloide crónica trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno.	Vencido	Laboratorios lemery s.a. de c.v.	19974994
L03AB05	INVIMA 2001M- 0000801	Interferón alfa 2b humano recombinante	Ganapar i-10	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente Hodgkin cutáneo, melanomas malignos. Hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta.	Cancelado	Productora de capsulas de gelatina s.a., procaps s.a.	200028
L03AB05	INVIMA 2001M- 0000801	Interferón alfa 2b humano recombinante	Ganapar i-10	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente Hodgkin cutáneo, melanomas malignos. Hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta.	Cancelado	Productora de capsulas de gelatina s.a., procaps s.a.	200028

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
Sin información disponible	Sin información disponible	Interferón alfa 2- b: 18 x 10, 30 x 10, o 60 x10 iu/pen : fosfato de sodio dibásico anhidro usp	Intron® A multidose pen 18 mui/dispensador./ intron® A multidose pen 30 mui/dispensador. / Intron® A multidose pen 60 mui/dispensador	Sin información disponible	Sin información disponible	Cancelado	Schering corporation, usa	20101450
L03AB05	INVIMA 2009 M- 013129-R1	Interferón alfa - 2b	Intron a solución inyectable (h.s.a.- free) 10 mui	Solución inyectable	Leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma especialmente no Hodgkin, melanoma maligno, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis delta, papilomatosis laríngea, retículo endoteliosis leucemia, leucemia mieloide crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19901708
L03AB05	INVIMA 2017M- 014731-R2	Interferón alfa - 2b	Intron® a multidose pen 60 mui/dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906720

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					Hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.			
L03AB05	INVIMA 2017M- 014731-R2	Interferón alfa - 2b	Intron® a multidose pen 60 mui/dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906720
L03AB05	INVIMA 2017M- 014691-R2	Interferón alfa - 2b	Intron a multidose pen 18 mui /dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA,	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906721

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.			
L03AB05	INVIMA 2017M- 014691-R2	Interferón alfa - 2b	Intron a multidose pen 18 mui /dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906721
L03AB05	INVIMA 2017M- 014691-R2	Interferón alfa - 2b	Intron a multidose pen 18 mui /dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906721

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					cutáneo de células T, queratosis actínica.			
L03AB05	INVIMA 2017M- 014691-R2	Interferón alfa - 2b	Intron a multidose pen 18 mui /dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906721
L03AB05	INVIMA 2017M- 14372-R2	Interferón alfa - 2b	Intron a ® multidose pen 30 mui / dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906722

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L03AB05	INVIMA 2017M- 14372-R2	Interferón alfa - 2b	Intron a® multidose pen 30 mui / dispensador	Solución inyectable	Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.	Perdida fuerza ejec	Schering corporation, usa	19906722
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007081	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 3m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyroni.	Perdida fuerza ejec	Heber biotec s.a.	19967405

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007081	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 3m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyroni.	Perdida fuerza ejec	Heber biotec s.a.	19967405
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007081	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 3m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos	Perdida fuerza ejec	Heber biotec s.a.	19967405

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyronié.			
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007084	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 5m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyronié.	Perdida fuerza ejec	Heber biotec s.a.	19967406
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007084	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 5m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales;	Perdida fuerza ejec	Heber biotec s.a.	19967406

ATC (INVIMA)	REGISTRO SANITARIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN	ESTADO DEL REGISTRO	TITULAR	EXPEDIENTE
					melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyronié.			
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007084	Interferón alfa 2b humano recombinante	Heberon alfa r solución sin albumina 5m	Solución inyectable	Tratamiento único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en las siguientes entidades: hepatitis B crónica; hepatitis B crónica; hepatitis delta crónica; papilomatosis laríngea; leucemia de células pilosas; leucemia mielógena crónica; mieloma múltiple; linfoma no Hodgkin; sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; trombocitosis asociada al LMC; carcinoma de células renales; melanoma maligno; tumor carcinoide metastásico (tumores endocrinos pancreáticos); hemangioma de la infancia; enfermedad de Peyronié.	Perdida fuerza ejec	Heber biotec s.a.	19967406
L03AB05	INVIMA 2007M- 0007299	Interferón alfa 2b recombinante humano	Lemeron 10 mui - liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Indicado en las siguientes patologías hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, retículoendoteliosis leucémica, leucemia mieloide crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno.	Perdida fuerza ejec	Laboratorios lemery s.a. de c.v.	19974993

Anexo 1.2 Listado información de vigilancia post – comercialización

• Bevacizumab

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 66716 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y condiciones del sitio de administración, con un total de 21363 registros (siendo a su vez la muerte el reporte más frecuente dentro de esta categoría (6850)); desórdenes vasculares, con un total de 8882 reportes (siendo hipertensión la reacción más reportada dentro de esta categoría (3984)); y desórdenes respiratorios y torácicos, con un total de 8863 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es embolismo pulmonar (1825)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	21/12/2010	Dadas las recomendaciones emitidas por la FDA de retirar la indicación de cáncer de mama de este medicamento y de la EMA de recomendar su uso solamente con paclitaxel, ya que otras combinaciones presentan un riesgo mayor al beneficio esperado. La agencia brasilera recomienda su utilización solamente con paclitaxel; adicionalmente, en caso de tratamiento actual con otras combinaciones se recomienda buscar la posibilidad de cambio de tratamiento, y monitorizar a los pacientes para la identificación temprana de reacciones adversas.	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	16/12/2010	La FDA propone retirar la indicación para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico; la agencia realiza este anuncio después de decidir que no existe suficiente evidencia que el medicamento es seguro y efectivo para esta indicación; esta recomendación no afecta las indicaciones de este medicamento en cáncer de colon, pulmón, riñón o cerebral.	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/avastin-bevacizumab-information
EMA	16/12/2010	La agencia europea de medicamentos realizó evaluación del bevacizumab en tratamiento del cáncer de mama metastásico, llegando a la conclusión que, en combinación con paclitaxel los beneficios superan los riesgos y continúa siendo una opción valiosa de tratamiento para la población con esta	https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-

⁵ En los casos del Upssala Monitoring Centre y en los que no hay información disponible, la fecha que figura en este campo es la fecha de búsqueda.

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
		enfermedad. Sin embargo, la combinación con otros fármacos como docetaxel, capecitabina, etc, los riesgos son mayores, y no se recomienda su uso.	completes-its-review-avastin-used-breast-cancer
AEMPS	16/12/2010	Se mantiene la indicación de bevacizumab con paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama, retirándose la misma indicación para el tratamiento con la combinación de bevacizumab y docetaxel	https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/2010/NI-avastin.htm
MHRA	11/12/2014	Bevacizumab y sunitinib: riesgo de osteonecrosis de mandíbula: se han reportado casos en pacientes con cáncer y en tratamiento con esta combinación, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo con bifosfonatos. De acuerdo a lo anterior se debe prestar especial atención a pacientes con antecedentes de uso de bifosfonatos y que se vayan a tratar con esta combinación; además de realización de exámenes dentales periódicos	https://www.gov.uk/drug-safety-update/bevacizumab-and-sunitinib-risk-of-osteonecrosis-of-the-jaw
MHRA	11/12/2014	Hipersensibilidad y reacciones a la infusión de bevacizumab: Se advierte a los profesionales de la salud el estar alertas a reacciones a la infusión e hipersensibilidad, ya que se han reportado de forma común durante el tratamiento con bevacizumab	https://www.gov.uk/drug-safety-update/bevacizumab-avastin-hypersensitivity-and-infusion-reactions

• **Ipilimumab**

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 20240 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes gastrointestinales, con un total de 5898 registros (siendo a su vez diarrea el reporte más frecuente dentro de esta categoría (2009)); desórdenes generales y del sitio de administración, con un total de 5570 reportes (siendo la muerte la reacción más reportada dentro de esta categoría (1423)); y neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos), con un total de 2848 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es progresión de neoplasmas malignos (2095)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	09/01/2019	Informes de infección gastrointestinal o reactivación de infección por citomegalovirus (CMV): los pacientes tratados con ipilimumab que presentan diarrea u otros síntomas de colitis, y aquellos que no responden al tratamiento con esteroides para la colitis relacionada con el sistema inmunitario, deben ser investigados para excluir otras causas, incluidas infecciones como el citomegalovirus (CMV)	https://www.gov.uk/drug-safety-update/ipilimumab-yervoy-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation

• **Nivolumab**

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	13/02/2018	Rechazo a trasplantes de órganos sólidos y rechazo del injerto asociado a pembrolizumab y nivolumab. Hasta noviembre de 2016 se identificaron 9 pacientes que tuvieron rechazo de trasplante después de recibir nivolumab y pembrolizumab. De los 5 pacientes que recibieron nivolumab, 3 tuvieron rechazo de trasplante de riñón, 1 rechazo de trasplante de córnea y 1 rechazo de injerto de piel. Se debe considerar el balance riesgo/beneficio de iniciar tratamiento con nivolumab en pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido ante el posible riesgo de rechazo del trasplante.	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 45905 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y del sitio de administración, con un total de 13484 registros (siendo a su vez la muerte el reporte más frecuente dentro de esta categoría (4936)); desórdenes gastrointestinales, con un total de 7847 reportes (siendo diarrea la	http://www.vigiaccess.org/

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
		reacción más reportada dentro de esta categoría (2255)); y desórdenes respiratorios y torácicos, con un total de 7634 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es enfermedad pulmonar intersticial (1644)).	
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	18/10/2019	Reportes de infección gastrointestinal o reactivación de infección por citomegalovirus (CMV): los pacientes tratados con nivolumab que presenten diarrea u otro síntoma de colitis, y aquellos que no respondan a tratamiento con corticoides para el tratamiento de la colitis inmuno relacionada, debe ser evaluada para excluir otras causas, incluyendo infecciones como CMV.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation
	20/07/2017	Se han presentado reportes de rechazo de trasplantes de órgano sólido en pacientes tratados con nivolumab o pembrolizumab. Ipilimumab también puede interferir con la terapia inmunosupresora, incrementando el riesgo de rechazo al injerto.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection

• Pembrolizumab

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	13/02/2018	Rechazo a trasplantes de órganos sólidos y rechazo del injerto asociado a pembrolizumab y nivolumab. Hasta noviembre de 2016 se identificaron 9 pacientes que tuvieron rechazo de trasplante después de recibir nivolumab y pembrolizumab. Cuatro pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron rechazo de trasplante de riñón; 2 pacientes fueron diagnosticados después de la biopsia. Se debe considerar el balance riesgo/beneficio de iniciar tratamiento con pembrolizumab en pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido ante el posible riesgo de rechazo del trasplante.	https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/INFORMES%20DE%20SEGURIDAD/Medicamentos/2018/Febrero/NIVOLUMAB-Y-PEMBROLIZUMAB.pdf
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 25092 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y del sitio de administración, con un total de 7173 registros (siendo a su vez la muerte el reporte más frecuente dentro de esta categoría (2015)); lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos, con un total de 4501 reportes (siendo el uso off label la reacción más reportada dentro de esta categoría (1122)); y neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos), con un total de 4369 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es progresión de neoplasmas malignos (3562)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	20/07/2017	Se han presentado reportes de rechazo de trasplantes de órgano sólido en pacientes tratados con nivolumab o pembrolizumab. Ipilimumab también puede interferir con la terapia inmunosupresora, incrementando el riesgo de rechazo al injerto	https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection

• Sunitinib

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 34310 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y del sitio de administración, con un total de 14936 registros (siendo a su vez la fatiga el reporte más frecuente dentro de esta categoría (4012)); desórdenes gastrointestinales, con un total de 11480 reportes (siendo la diarrea la reacción más reportada dentro de esta categoría (4307)); e investigaciones (hace referencia a mediciones), con un total de 6426 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es pérdida de peso (1280)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	31/07/2020	Inhibidores de la vía del VEGF administrados por vía sistémica: riesgo de aneurisma y disección arterial; antes de iniciar tratamiento con estos fármacos, se debe considerar cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección arterial en pacientes con factores de riesgo; por otro lado, en pacientes en tratamiento con estos fármacos se debe buscar reducir en la medida de lo posible cualquier factor de riesgo modificable como la hipertensión.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection

• Sorafenib

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 28068 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes gastrointestinales, con un total de 10537 registros (siendo a su vez diarrea el reporte más frecuente dentro de esta categoría (4464)); desórdenes de la piel y tejido subcutáneo, con un total de 10209 reportes (siendo el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar la reacción más reportada dentro de esta categoría (3292)); y desórdenes generales y condiciones del sitio de administración, con un total de 8815 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es la fatiga (2227)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	31/07/2020	Inhibidores de la vía del VEGF administrados por vía sistémica: riesgo de aneurisma y disección arterial; antes de iniciar tratamiento con estos fármacos, se debe considerar cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección arterial en pacientes con factores de riesgo; por otro lado, en pacientes en tratamiento con estos fármacos se debe buscar reducir en la medida de lo posible cualquier factor de riesgo modificable como la hipertensión.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection

• Temsirolimus

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 3634 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y condiciones del sitio de administración, con un total de 1230 registros (siendo a su vez la progresión de la enfermedad el reporte más frecuente dentro de esta categoría (316)); desórdenes respiratorios y torácicos, con un total de 882 reportes (siendo la enfermedad pulmonar intersticial la reacción más reportada dentro de esta categoría (303)); y desórdenes gastrointestinales, con un total de 664 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es nausea (155)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	11/12/2014	Reacciones de hipersensibilidad severa durante la infusión con temsirolimus; se tiene reportes de ocurrencia de este tipo de reacciones; para lo cual se recomienda la administración de antihistamínicos aproximadamente 30 minutos antes de iniciar cada dosis de temsirolimus; adicionalmente, se debe monitorizar los pacientes para actuar frente a aparición de reacciones de hipersensibilidad.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/temsirolimus-severe-hypersensitivity-reactions-during-infusion

• Pazopanib

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 24046 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y del sitio de administración, con un total de 10105 reportes (siendo a su vez la muerte el reporte más frecuente dentro de esta categoría (2946)); desórdenes gastrointestinales, con un total de 7325 reportes (siendo la diarrea la reacción más reportada dentro de esta categoría (3498)); e investigaciones (hace referencia a mediciones), con un total de 4170 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es pérdida de peso (736)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	31/07/2020	Inhibidores de la vía del VEGF administrados por vía sistémica: riesgo de aneurisma y disección arterial; antes de iniciar tratamiento con estos fármacos, se debe considerar cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección arterial en pacientes con factores de riesgo; por otro lado, en pacientes en tratamiento con estos fármacos se debe buscar reducir en la medida de lo posible cualquier factor de riesgo modificable como la hipertensión.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection

• **Axitinib**

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 7975 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y condiciones del sitio de administración, con un total de 3353 registros (siendo a su vez la progresión de la enfermedad el reporte más frecuente dentro de esta categoría (914)); desórdenes gastrointestinales, con un total de 2292 reportes (siendo la diarrea la reacción más reportada dentro de esta categoría (1213)); y neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos), con un total de 1559 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es progresión de neoplasmas (567)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	31/07/2020	Inhibidores de la vía del VEGF administrados por vía sistémica: riesgo de aneurisma y disección arterial; antes de iniciar tratamiento con estos fármacos, se debe considerar cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección arterial en pacientes con factores de riesgo; por otro lado, en pacientes en tratamiento con estos fármacos se debe buscar reducir en la medida de lo posible cualquier factor de riesgo modificable como la hipertensión.	https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection

• Interferón alfa 2b

Agencia	Fecha de publicación de la alerta ⁵	Información de la alerta	Enlace
INVIMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node
WHO - Uppsala Monitoring Centre	09/10/2020	Los resultados de la búsqueda muestran 1523 registros de sospecha de reacciones adversas, donde las tres principales categorías corresponden a: desórdenes generales y condiciones del sitio de administración, con un total de 633 registros (siendo a su vez la ineffectividad del fármaco el reporte más frecuente dentro de esta categoría (107)); desórdenes de la sangre y sistema linfático, con un total de 276 reportes (siendo la anemia la reacción más reportada dentro de esta categoría (104)); e investigaciones (se refiere a mediciones), con un total de 259 registros (dentro de esta categoría la reacción con más reportes es pérdida de peso (47)).	http://www.vigiaccess.org/
ANVISA	09/10/2020	No hay información relacionada	http://antigo.anvisa.gov.br/alertas
FDA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information#l
EMA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.ema.europa.eu/en/search/search?
AEMPS	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?fec=2010
MHRA	09/10/2020	No hay información relacionada	https://www.gov.uk/drug-safety-update?keywords=interferon

Anexo 2. Estrategias de búsqueda para la evaluación de efectividad y seguridad

Anexo 2.1 Búsqueda de literatura para evaluación de efectividad y seguridad

A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda para cada uno de grupos del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del carcinoma renal avanzado o metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico.

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #1-MEDLINE-	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	31/07/2020
Rango de fecha de búsqueda	2015-2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metanálisis
Estrategia de búsqueda	(((((renal cell carcinoma)) OR (RCC)) OR (renal adenocarcinoma)) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma)) AND ("Nivolumab"[Mesh] OR "nivolumab"[ALL] OR "Ipilimumab"[Mesh] OR "ipilimumab"[ALL] OR "sunitinib"[Mesh] OR "sunitinib"[ALL] OR "pazopanib"[Supplementary Concept] OR "pazopanib"[ALL] OR "Sorafenib"[Mesh] "sorafenib"[ALL] OR "Bevacizumab"[Mesh] OR "Bevacizumab"[ALL] OR "interferon" OR "IFN" OR (alfa interferon 2B) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[ALL] OR "Axitinib"[Mesh] OR "axitinib"[ALL] OR (interleukin 2) OR "temsirolimus" [Supplementary Concept] OR "temsirolimus"[ALL] OR "Everolimus"[Mesh] OR "everolimus" OR immunotherapy[Title/Abstract] OR immune checkpoint blockade[Title/Abstract] OR (tyrosine* adj kinase*)) AND ((("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "meta analysis"[All Fields]) OR ((("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms]) OR "systematic review"[All Fields]))
Referencias identificadas	116
Referencias sin duplicados	115

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #2-EMBASE-

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	31/07/2020
Rango de fecha de búsqueda	2015-2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones sistemáticas/metanálisis/metanálisis en red
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer' OR 'renal cell carcinoma cell line'/exp OR 'renal cell carcinoma cell line' OR ((renal NEAR/3 ('carcinoma' OR 'cancer' OR 'adenocarcinoma')):ti,ab) OR 'rcc' 2. 'nivolumab'/exp OR nivolumab OR 'ipilimumab'/exp OR ipilimumab OR 'sunitinib'/exp OR sunitinib OR 'pazopanib'/exp OR pazopanib OR 'bevacizumab'/exp OR bevacizumab OR 'interferon'/exp OR interferon OR 'alpha2 interferon'/exp OR 'alpha2 interferon' OR 'pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab OR 'axitinib'/exp OR axitinib OR 'temsirolimus'/exp OR temsirolimus OR 'immunotherapy'/exp OR immunotherapy OR 'protein tyrosine kinase inhibitor'/exp OR 'protein tyrosine kinase inhibitor' 3. (first NEAR/2 line) OR 'naive' OR 'untreated' 4. #1 AND #2 AND #3 5. #4 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND ('meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic')
Referencias identificadas	141
Referencias sin duplicados	131

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #3-COCHRANE

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	31/07/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin rango de fecha específico
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1. MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees 2. (nivolumab OR ipilimumab OR sunitinib OR pazopanib OR bevacizumab OR interferon OR IFN OR (alfa interferon) OR

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #3-COCHRANE

	pembrolizumab OR axitinib OR (interleukin 2) OR temsirolimus OR immunotherapy OR immune OR tyrosine OR (systemic therapy)):ti,ab,kw 3. #1 AND #2 en Cochrane Reviews
Referencias identificadas	3
Referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #4-LILACS-

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	31/07/2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin rango específico
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	mh:("Carcinoma de Células Renales") AND (mh:("Nivolumab" OR "Ipilimumab" OR "sunitinib" OR "Bevacizumab" OR "Interferones" OR "Axitinib" OR "Inmunoterapia" OR "Inhibidores de Proteínas Quinasas") OR "pazopanib" OR "pembrolizumab")
Referencias identificadas	10
Referencias sin duplicados	10

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #5 DARE

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	University of York
Fecha de búsqueda	31/07/2020
Rango de fecha de búsqueda	2015-2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Renal carcinoma OR renal cancer OR renal ca
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #6 CENTRAL	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Bases de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	03/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	2018-2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (sorafenib):ti,ab,kw OR (sunitinib):ti,ab,kw OR (pazopanib):ti,ab,kw OR (cabozantinib):ti,ab,kw OR (axitinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 (tivozanib):ti,ab,kw OR (everolimus):ti,ab,kw OR (temsirolimus):ti,ab,kw OR (bevacizumab):ti,ab,kw OR (nivolumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3(ipilimumab):ti,ab,kw OR (pembrolizumab):ti,ab,kw OR (avelumab):ti,ab,kw OR (atezolizumab):ti,ab,kw OR (chemotherapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 (immune checkpoint blockade):ti,ab,kw OR (immunotherapy):ti,ab,kw OR (systemic therapy):ti,ab,kw(Word variations have been searched) #5 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees #6 #1 or #2 or #3 or #4 #7 #5 and #6, in Trials
Referencias identificadas	45
Referencias sin duplicados	45

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #7 Clinical trials	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Bases de datos	ClinicalTrials.gov

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #7 Clinical trials	
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	03/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios con resultados
Estrategia de búsqueda	“renal cell carcinoma OR renal cancer OR renal carcinoma OR kidney cancer OR kidney carcinoma, Studies With Results”
Referencias identificadas	317

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #8 WHO	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Bases de datos	WHO ICTRP
Plataforma	WHO ICTRP / Search portal
Fecha de búsqueda	03/08/2020
Rango de fecha de búsqueda	2017-2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios con resultados
Estrategia de búsqueda	renal cancer OR kidney cancer OR renal carcinoma
Referencias identificadas	38

Anexo 2.2 Búsqueda de literatura sobre frecuencia de paso a tratamiento con cuidados paliativos luego de la primera línea de tratamiento

1. Estrategias empleadas

Se realizaron unas búsquedas enfocadas a cuidados paliativos en pacientes con cáncer renal. Además, una búsqueda de registros de cáncer o datos de la vida real (para mirar si en el seguimiento se reportaba este dato).

1. 1 Búsquedas enfocadas

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #1-MEDLINE-	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30 de octubre de 2020
Rango de fecha de búsqueda	limit 15 to yr="2015 -Current" (41)
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1.palliative care/ or palliative care.tw. or support care.tw. or terminal care.tw. (61539) 2.Carcinoma, Renal Cell/ (33605) 3.1 and 2 (219) 4.limit 15 to yr="2015 -Current" (41)
Referencias identificadas	41
Referencias incluidas	0

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #2-EMBASE-	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	30 de octubre de 2020
Rango de fecha de búsqueda	2015 a 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#4. #3 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) (132) #3. #1 AND #2 (851) #2. 'palliative therapy'/exp OR 'palliative therapy':ti,ab OR 'palliative care':ti,ab OR 'support care':ti,ab OR 'terminal care':ti,ab (122,387) #1. 'kidney carcinoma'/exp OR 'kidney carcinoma':ti,ab (73,820)
Referencias identificadas	132
Referencias incluidas	0

1.2 Búsqueda general de registros (Embase y Medline)

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #3-EMBASE y MEDLINE-	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase y Medline
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	30 de octubre de 2020
Rango de fecha de búsqueda	2015 a 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1. 'renal carcinoma':ti,ab OR 'kidney carcinoma'/exp (35702) #2. 'registry':ti,ab OR 'register':ti,ab (270074) #3. #1 AND #2 (801) #4. #3 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR ([medline]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim))) (221)
Referencias identificadas	221
Referencias incluidas	11

Anexo 3. Estrategias de búsqueda para la evaluación económica

Se realizó una búsqueda de literatura de las evaluaciones económicas en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed, EMBASE, Wiley Online Library y Google Scholar, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés. A continuación, se presentan los protocolos de búsqueda para cada base de datos y el flujograma PRISMA con la síntesis de la búsqueda (127).

Protocolos de búsqueda

Población	Intervención y Comparador	Tipo de análisis
Carcinoma, renal cells	Bevacizumab	Cost-Benefit Analysis
Renal cell cancer	Ipilimumab	Economics, Pharmaceutical
Clear cell renal carcinoma	Nivolumab	Cost-Effectiveness Analysis
Renal cell carcinoma	Pembrolizumab	Cost Utility Analysis
Clear cell	Sunitinib	Pharmaeconomics
Favorable risk	Temsirolimus	Economic Evaluation
Intermediate risk	Pazopanib	
Unfavorable risk	Axitinib	
Good risk	Interferon alpha-2b	
Poor risk	Receptor, Interferon alpha-beta	
First line treatment	Interferon-alpha	
	Monoclonal Antibodies	
	Inhibitors, Protein Kinase	
	Receptors, Interferon	
	Interferons	

1. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York

Fecha de búsqueda: 5 de agosto del 2020

• Riesgo favorable

1. MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Renal Cell EXPLODE ALL TREES (127)
2. (Clear cell) (19)
3. (Favorable risk) (2)
4. (Good risk) (6)
5. (First line treatment) (651)
6. (Sunitinib) (63)
7. (Pazopanib) (19)
8. MeSH DESCRIPTOR Bevacizumab EXPLODE ALL TREES (147)

9. MeSH DESCRIPTOR Interferon-alpha EXPLODE ALL TREES (289)
10. MeSH DESCRIPTOR Receptor, Interferon alpha-beta EXPLODE ALL TREES (0)
11. (Interferon alpha-2b) (49)
12. (Pembrolizumab) (21)
13. (Axitinib) (12)
14. MeSH DESCRIPTOR Antibodies, Monoclonal EXPLODE ALL TREES (1542)
15. MeSH DESCRIPTOR Protein Kinase Inhibitors EXPLODE ALL TREES (255)
16. MeSH DESCRIPTOR Receptors, Interferon EXPLODE ALL TREES (0)
17. MeSH DESCRIPTOR Interferons EXPLODE ALL TREES (516)
18. #1 OR #2 OR # 3 OR #4 (140)
19. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
OR #16 OR #17 OR #18 (2868)
20. #18 AND #19 (58)

Resultados riesgo favorable: 58

• **Riesgo intermedio**

1. MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Renal Cell EXPLODE ALL TREES (127)
2. (Clear cell) (19)
3. (intermediate risk) (2)
4. (First line treatment) (651)
5. (Nivolumab) (47)
6. (Ipilimumab) (31)
7. (Pembrolizumab) (21)
8. (Axitinib) (12)
9. MeSH DESCRIPTOR Bevacizumab EXPLODE ALL TREES (147)
10. MeSH DESCRIPTOR Interferon-alpha EXPLODE ALL TREES (289)
11. MeSH DESCRIPTOR Receptor, Interferon alpha-beta EXPLODE ALL TREES (0)
12. (Interferon alpha-2b) (49)
13. (Sunitinib) (63)
14. (Pazopanib) (19)
15. MeSH DESCRIPTOR Antibodies, Monoclonal EXPLODE ALL TREES (1542)
16. MeSH DESCRIPTOR Protein Kinase Inhibitors EXPLODE ALL TREES (255)
17. MeSH DESCRIPTOR Receptors, Interferon EXPLODE ALL TREES (0)
18. MeSH DESCRIPTOR Interferons EXPLODE ALL TREES (516)
19. #1 OR #2 OR #3 (234)
20. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR
#15 OR #16 OR #17 OR #18 (2877)
21. #19 AND #20 (61)

Resultados riesgo intermedio: 58

- **Riesgo desfavorable**

1. MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Renal Cell EXPLODE ALL TREES (127)
2. (Clear cell) (19)
3. (poor risk) (10)
4. (Unfavorable risk) (0)
5. (First line treatment) (651)
6. (Nivolumab) (47)
7. (Ipilimumab) (31)
8. (Pembrolizumab) (21)
9. (Axitinib) (12)
10. (Sunitinib) (63)
11. (Pazopanib) (19)
12. (Temsilolimus) (19)
13. MeSH DESCRIPTOR Antibodies, Monoclonal EXPLODE ALL TREES (1542)
14. MeSH DESCRIPTOR Protein Kinase Inhibitors EXPLODE ALL TREES (255)
15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 (142)
16. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 (2388)
17. #16 AND #17 (60)

Resultados riesgo desfavorable: 58

- **Total referencias identificadas: 174**
- **Total referencias sin duplicados: 57**

2. *International HTA Database*

Fecha de búsqueda: 03 de agosto del 2020

- **Riesgo favorable**

((“Axitinib”[mh] OR (Pembrolizumab) OR (Interferon alfa) OR (“Bevacizumab” [mh]) OR (Pazopanib) OR (“Sunitinib”[mh])) **AND** ((Renal Carcinoma OR Favorable Risk OR Good Risk))

Resultados riesgo favorable: 10

- **Riesgo intermedio**

((Pazopanib) OR ("Sunitinib"[mh]) OR (Interferon alpha) OR ("Bevacizumab"[mh]) OR ("Axitinib"[mh]) OR (Pembrolizumab) OR ("Ipilimumab"[mh]) OR ("Nivolumab"[mh])) **AND** ((Renal Carcinoma OR Intermediate Risk))

Resultados riesgo intermedio: 11

- **Riesgo desfavorable**

((Temsilolimus) OR (Pazopanib) OR ("Sunitinib"[mh]) OR (Sunitinib) OR ("Axitinib"[mh]) OR (Pembrolizumab) OR ("Ipilimumab"[mh]) OR (Nivolumab)) **AND** (Renal Carcinoma OR Unfavorable Risk)

Resultados riesgo desfavorable: 23

- **Total referencias identificadas: 44**
- **Total referencias sin duplicados: 25**

3. NICE

Fecha de búsqueda: 8 de agosto del 2020

Para la búsqueda en la base de datos de NICE inicialmente se realizó una búsqueda por los términos relacionados con la población, luego se incluyeron los medicamentos asociados al grupo de riesgo y finalmente se filtró de forma manual por las evaluaciones económicas, revisiones sistemáticas, resúmenes de evidencia directamente relacionados con la población o alternativas de tratamiento.

- **Riesgo favorable**

1. (Renal Carcinoma Cell) OR (First line treatment)
2. (Pembrolizumab) OR (Axitinib) OR (Bevacizumab) OR (Interferon alpha-2b) OR (Sunitinib) OR (Pazopanib)
3. #1 **AND** #2 (295)
4. Se realiza un filtro manual por (Cost effectiveness Analysis) OR (Cost Utility Analysis) OR (Cost Benefit Analysis) OR (Economic evaluation) OR (Pharmacoeconomics) (79)

Resultados riesgo favorable: 79

- **Riesgo intermedio**

1. (Renal Carcinoma Cell) OR (First line treatment OR intermediate)
2. (Nivolumab) OR (Ipilimumab) OR (Pembrolizumab) OR (Axitinib) OR (Bevacizumab) OR (Interferon alpha-2b) OR (Sunitinib) OR (Pazopanib)
3. #1 **AND** #2 (302)
4. Se realiza un filtro manual por (Cost effectiveness Analysis) OR (Cost Utility Analysis) OR (Cost Benefit Analysis) OR (Economic evaluation) OR (Pharmacoeconomics) (79)

Resultados riesgo intermedio: 79

- **Riesgo desfavorable**

1. (Renal Carcinoma Cell OR First line treatment)
2. (Nivolumab OR Ipilimumab OR Pembrolizumab OR Axitinib OR Sunitinib OR Pazopanib)
3. #1 **AND** #2 (232)
4. Se realiza un filtro manual por (Cost effectiveness Analysis) OR (Cost Utility Analysis) OR (Cost Benefit Analysis) OR (Economic evaluation) OR (Pharmacoeconomics) (43)

Resultados riesgo desfavorable: 43

- **Total referencias identificadas: 201**
- **Total referencias sin duplicados: 104**

4. PubMed

Fecha de búsqueda: 03 de agosto del 2020

- **Riesgo favorable**

(Renal Carcinoma Cell OR Good Risk OR Favorable Risk) **AND** (Pembrolizumab OR Pembrolizumab OR Axitinib OR Bevacizumab OR Interferon alfa OR Sunitinib OR Pazopanib) **AND** (Cost effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Benefit Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics)

Resultados riesgo favorable: 883

- **Riesgo intermedio**

(Renal Carcinoma Cell OR Intermediate Risk) **AND** (Nivolumab OR Ipilimumab OR Pembrolizumab OR Axitinib OR Bevacizumab OR Interferon alfa OR Sunitinib OR Pazopanib) **AND** (Cost effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Benefit Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics)

Resultados riesgo intermedio: 83

- **Riesgo desfavorable**

(Renal Carcinoma Cell OR Unfavorable Risk) **AND** (Nivolumab OR Ipilimumab OR Pembrolizumab OR Axitinib OR Sunitinib OR Pazopanib OR Temsirolimus) **AND** (Cost effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Benefit Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics)

Resultados riesgo desfavorable: 79

- **Total referencias identificadas: 1045**
- **Total referencias sin duplicados: 884**

5. EMBASE

Fecha de búsqueda: 5 de agosto del 2020

- **Riesgo favorable**

('renal carcinoma cell' OR 'clear cell'/exp OR 'clear cell' OR 'first line treatment' OR 'favorable risk' OR 'good risk') **AND** (('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) OR ('axitinib'/exp OR axitinib) OR ('bevacizumab'/exp OR bevacizumab) OR ('alpha2b interferon'/exp OR 'alpha2b interferon') OR ('sunitinib'/exp OR 'sunitinib') OR ('pazopanib'/exp OR 'pazopanib') OR ('monoclonal antibody'/exp OR 'monoclonal antibody') OR ('interferon'/exp OR 'interferon') OR 'inhibitors protein kinase') **AND** (('cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis') OR ('pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics') OR ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis') OR ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis') OR ('economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation'))

Resultados riesgo favorable: 945

- **Riesgo intermedio**

('renal carcinoma cell' OR 'clear cell'/exp OR 'clear cell' OR 'first line treatment' OR 'intermediate risk') **AND** (('cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis') OR ('pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics') OR ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis') OR ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis') OR ('economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation')) **AND** (('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) OR ('axitinib'/exp OR axitinib) OR ('bevacizumab'/exp OR bevacizumab) OR ('alpha2b interferon'/exp OR 'alpha2b interferon') OR ('sunitinib'/exp OR 'sunitinib') OR ('pazopanib'/exp OR 'pazopanib') OR ('monoclonal antibody'/exp OR 'monoclonal antibody') OR ('interferon'/exp OR 'interferon') OR 'inhibitors protein kinase' OR ('nivolumab'/exp OR 'nivolumab') OR ('ipilimumab'/exp OR 'ipilimumab'))

Resultados riesgo intermedio: 971

- **Riesgo desfavorable**

('renal carcinoma cell' OR 'clear cell'/exp OR 'clear cell' OR 'first line treatment' OR 'unfavorable risk' OR 'poor risk') **AND** (('cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis') OR ('pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics') OR ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis') OR ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis') OR ('economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation')) **AND** (('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) OR axitinib OR ('sunitinib'/exp OR 'sunitinib') OR ('pazopanib'/exp OR 'pazopanib') OR ('monoclonal antibody'/exp OR 'monoclonal antibody') OR 'inhibitors protein kinase' OR ('nivolumab'/exp OR 'nivolumab') OR ('ipilimumab'/exp OR 'ipilimumab') OR ('temsirolimus'/exp OR 'temsirolimus'))

Resultados riesgo desfavorable: 867

- **Total referencias identificadas: 2783**
- **Total referencias sin duplicados: 974**

6. *Wiley Online Library*

Fecha de búsqueda: 03 de agosto del 2020

- **Riesgo favorable**

“(Renal Carcinoma OR Poor risk OR Good Risk)” anywhere **AND** “(Sunitinib OR Pazopanib OR Bevacizumab OR Interferon alpha OR Pembrolizumab OR Axitinib)” anywhere **AND**

“(Cost effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Benefit Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics)” anywhere and “First line treatment” anywhere

Resultados riesgo favorable: 204

- **Riesgo intermedio**

“(Renal Carcinoma OR Intermediate risk)” anywhere **AND** “((Nivolumab OR Ipilimumab OR Pembrolizumab OR Axitinib OR Bevacizumab OR Interferon alpha OR Sunitinib OR Pazopanib)” anywhere **AND** “(Cost effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Benefit Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics)” anywhere and “First line treatment” anywhere

Resultados riesgo intermedio: 75

- **Riesgo desfavorable**

“(Renal Carcinoma OR Unfavorable risk)” anywhere **AND** “(Nivolumab OR Ipilimumab OR Pembrolizumab AND Axitinib OR Sunitinib OR Pazopanib OR Temsirolimus)” anywhere **AND** “(Cost effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Cost Benefit Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics)” anywhere and “First line treatment” anywhere

Resultados riesgo desfavorable: 92

- **Total referencias identificadas: 371**
- **Total referencias sin duplicados: 151**

7. Google Scholar

Fecha de búsqueda: 7 de agosto del 2020

En el caso de Google Scholar se realizó una búsqueda libre con algunos términos relacionados con la población, medicamentos asociados a la categoría de riesgo establecida y finalmente se agregaron algunos términos relacionados con la evaluación económica. Además, se revisaron las 10 primeras hojas de los resultados de cada búsqueda ya que a partir de la hoja número 10 los resultados no estaban relacionados con la población de análisis.

- **Riesgo favorable**

("Renal Carcinoma Cell" OR "Favorable risk") **AND** ("Pembrolizumab" OR "Axitinib" OR "Bevacizumab" OR "Interferon alpha-2b" OR "Sunitinib" OR "Pazopanib") **AND** ("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "economic evaluation")

Resultados riesgo favorable: 185

- **Riesgo intermedio**

("Renal Carcinoma Cell" OR "intermediate risk") **AND** ("Nivolumab" OR "Ipilimumab" OR "Pembrolizumab" OR "Axitinib" OR "Bevacizumab" OR "Interferon alpha-2b" OR "Sunitinib" OR "Pazopanib") **AND** ("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "economic evaluation")

Resultados riesgo intermedio: 68

- **Riesgo desfavorable**

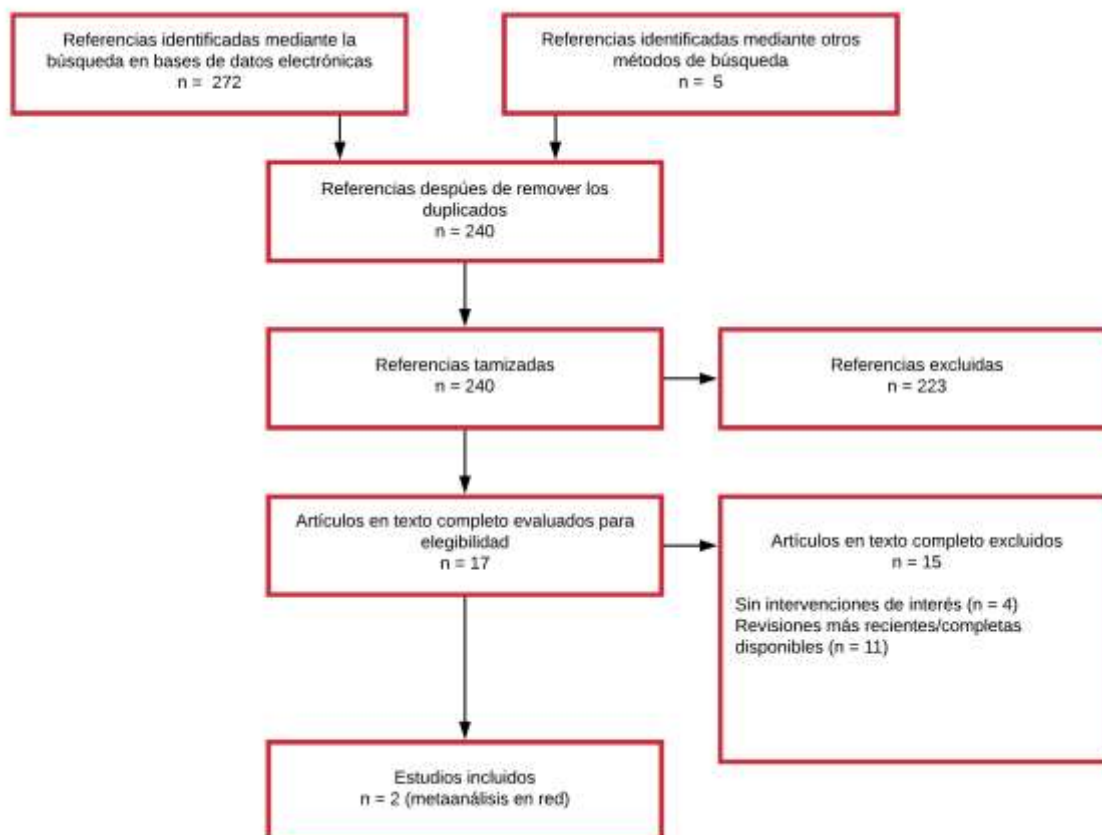
("Renal Carcinoma Cell" OR "intermediate risk") **AND** ("Nivolumab" OR "Ipilimumab" OR "Pembrolizumab" OR "Axitinib" OR "Sunitinib" OR "Pazopanib" OR "Temsitrolimus") **AND** ("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "economic evaluation")

Resultados riesgo desfavorable: 53

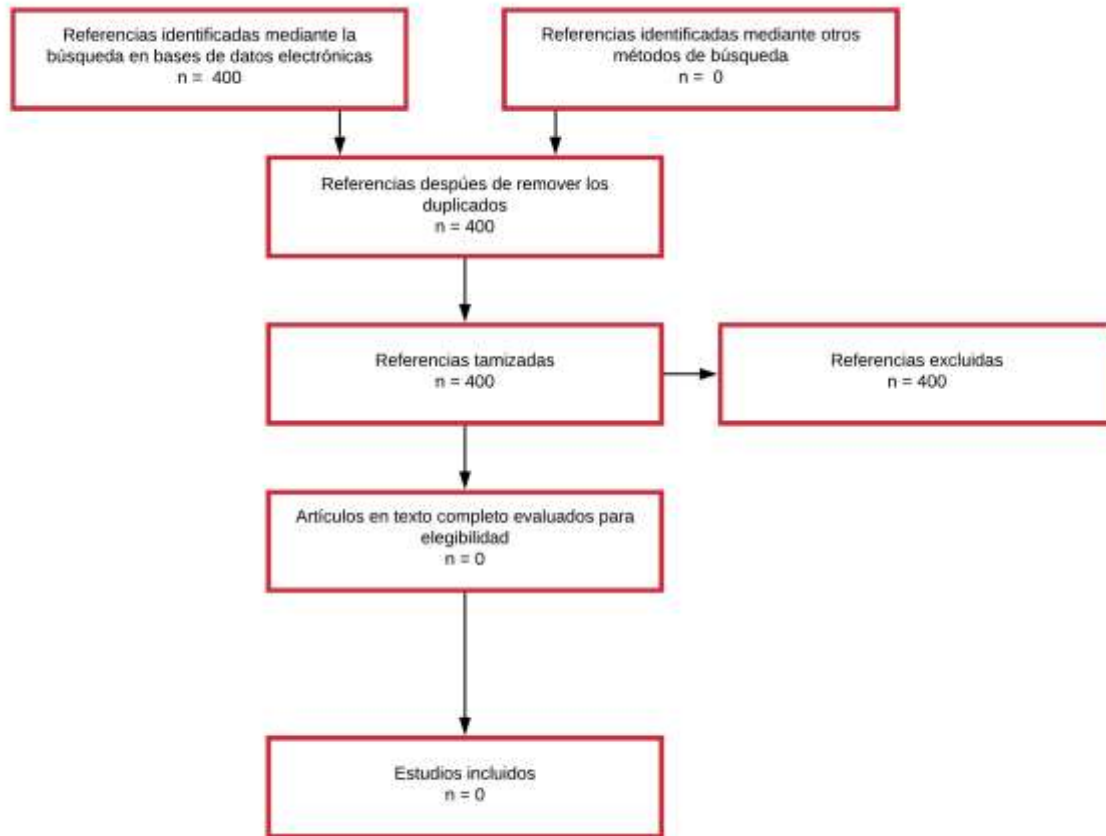
- **Total referencias identificadas: 306**
- **Total referencias sin duplicados: 276**

Anexo 4. Diagrama de flujo PRISMA para la evaluación de efectividad y seguridad

Anexo 4.1. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas.



Anexo 4.2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática).



Anexo 5 Listado de estudios incluidos y excluidos en la evaluación.

Anexo 5.1 Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Wang H-T, Xia M, H.-T. W, M. X. A meta-analysis of efficacy and safety of sorafenib versus other targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Jan;98(1):e13779. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625783557>

2. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2019 Nov;2(6):708–15. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2003186054>
3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–31. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1303989>
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1712126>
5. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(12):1116–27. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1816714>

Anexo 5.2 Listado de estudios excluidos en la evaluación.

1. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Culine S. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients Aged ≥ 75 Years with Advanced Cancer in First- and Second-Line Settings: A Meta-Analysis. *Drugs and Aging* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681403/>
Razón: no incluyó comparaciones de interés
2. Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Kumar J, Tanneru K, et al. Combination Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Aug 17];43(7):477–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251121/>
Razón: existen revisiones más completas disponibles
3. Elaidi R, Phan L, Borchiellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, et al. Comparative efficacy of first-line immune-based combination therapies in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Aug 17];12(6):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599839/>
Razón: existen revisiones más completas disponibles
4. Monteiro FSM, Soares A, Debiasi M, Schutz FA, Maluf FC, Bastos DA, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* [Internet].

- 2020 Mar 1 [cited 2020 Aug 17];18(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303427/>
Razón: existen revisiones más completas disponibles
5. Varkaris A, Xu W, Davis RB, Healy B, McDermott DF. Combining Immune Checkpoint and VEGFR Inhibition in Favorable Risk and Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Aug 17];18(3):179-184.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144046/>
Razón: existen revisiones más completas disponibles
 6. Peinemann F, Unverzagt S, Hadjinicolaou A V., Moldenhauer I. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review. J Evid Based Med [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Aug 17];12(4):253–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430052/>
Razón: existen revisiones más completas disponibles
 7. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou A V., Peinemann F, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma [Internet]. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28504837/>
Razón: existen revisiones más recientes disponibles
 8. Wen T, Xiao H, Luo C, Huang L, Xiong M. Efficacy of sequential therapies with sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Oncotarget Impact Journals LLC; 2017 p. 20441–51. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
Razón: no incluyó comparaciones de interés
 9. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials. Anticancer Drugs [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Aug 17];27(5):383–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886011/>
Razón: existen revisiones más recientes disponibles
 10. Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. Exp Ther Med [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 17];9(6):2275–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136973/>
Razón: existen revisiones más recientes disponibles
 11. Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. Int Urol Nephrol [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2020 Aug 17];47(4):617–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686740/>

Razón: no incluyó comparaciones de interés

12. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 Aug 17];16(12):1755–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194211/>
Razón: existen revisiones más recientes disponibles

13. Iacovelli R, Sternberg C, Porta C, Verzoni E, Braud F, Escudier B, et al. Inhibition of the VEGF/VEGFR Pathway Improves Survival in Advanced Kidney Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Drug Targets [Internet]. 2015 Feb 18 [cited 2020 Aug 17];16(2):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410406/>
Razón: no incluyó comparaciones de interés

14. Buti S, Petrelli F, Ghidini A, Vavassori I, Maestroni U, Bersanelli M. Immunotherapy-based combinations versus standard first-line treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2020 Sep;22(9):1657–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956940/>

Razón: existen revisiones más recientes disponibles

15. Lalani AKA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. Eur Urol [Internet]. 2019;75(1):100–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.010>
Razón: existen revisiones más recientes disponibles

Anexo 5.3 Listado de estudios excluidos en la búsqueda de probabilidades

1. Advanced renal cell carcinoma: First results from the prospective research platform carat for patients with MRCC in Germany.

Razón: es un póster, no presenta el dato de interés.

2. Registrations of patients with renal cell carcinoma in the nationwide danish renal 198áncer database versus the danish 198áncer registry: Data quality, completeness and survival (darenca study-3).

Razón: no hace referencia a tratamiento sistémico.

3. Renal cell carcinoma trends in latvia: Incidence, mortality, and survival rates. population-based study.

Razón: se refieren a incidencia en general

4. Sunitinib Treatment Modification in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Analysis of the STAR-TOR Registry.

Razón: no trae el dato de interés.

5. Comparative efficacy and safety of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases in patients with advanced renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis.

Razón: no trae el dato de interés.

6. Retrospective review of clear cell and non-clear cell renal carcinomas: Characteristics and course in the pre-TKI (tyrosine kinase inhibitor) and post-TKI era.

Razón: resumen, compara tipos patológicos, no trae el dato de interés.

7. Patterns of care in renal cell carcinoma: Comparison of treatment duration for first-line sunitinib and pazopanib.

Razón: es un resumen, compara moléculas y no trae el dato de interés.

8. Patterns of care in renal cell carcinoma (RCC): Impact of duration of first-line (1L) treatment on second-line (2L) treatment choice.

Razón: es un resumen, aunque evalúa el tratamiento de primera línea en relación con el tratamiento en segunda línea, no reporta el dato de interés.

9. Contemporary practice patterns for patients with stage IV renal cell carcinoma: A national cancer database analysis.

Razón: es un resumen, no trae el dato de interés.

10. Overall survival (OS) in Swedish RCC patients treated 2000- 2012: Update of the RENCOMP study.

Razón: es un resumen, no trae el dato de interés.

11. Overall survival (OS) in renal cell carcinoma (RCC) before and after the introduction of targeted therapies (TTs): A Norwegian population-based study (2000-2011).

Razón: es un resumen, no trae el dato de interés.

Anexo 6 Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Wang 2019 (58)	Hann 2019 (57)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: -Descripción de los criterios de elegibilidad. -Fuentes de información. -Estrategias de búsqueda. -Proceso de selección de los estudios. -Extracción de datos. -Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.	Si	Si
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: - Descripción de los métodos de análisis/modelos. - Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia. - Marco de análisis.	Si	No
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Si	No

Criterio		Wang 2019 (58)	Hann 2019 (57)
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	Si	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si	No
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	Si	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: - Descripción/resumen de los hallazgos principales - Validez interna del análisis - Validez externa - Implicaciones de los resultados para la población blanco	Si	Si
Calidad global		10/10 Alta	6/10 Baja

Anexo 7 Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Motzer 2013 (COMPARZ) (59)	Motzer 2018 (CheckMate 214) (36)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección).	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización).	Alto	No claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección).	No claro	Bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación).	Bajo	Bajo
Otras fuentes de sesgo	Bajo	No claro
Resumen del riesgo de sesgo	Alto	No claro

Anexo 8 Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Wang 2019 (58)
Tipo de revisión	Sistemática y metanálisis en red (Bayesiano).
Población	Pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico (CCRm), sin terapia sistémica previa.
Subgrupos	El estudio CABOSUN (Cabozantinib solo incluyó pacientes de riesgo intermedio/deficiente (desfavorable).
COMPARACIONES	
Relevantes para esta evaluación de tecnologías.	Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib Bevacizumab en combinación con IFN-α vs. sunitinib Pazopanib vs. sunitinib Temsirolimus vs. sunitinib

	Wang 2019 (58)
No relevantes para esta evaluación de tecnologías.	Cabozantinib vs. sunitinib Avelumab en combinación con axitinib vs. sunitinib Atezolizumab en combinación con bevacizumab vs. sunitinib Pazopanib en combinación con everolimus vs. sunitinib. Everolimus en combinación con bevacizumab vs. sunitinib Tivozanib vs. sunitinib Axitinib vs. sunitinib Sorafenib vs. sunitinib Nintedanib vs. sunitinib Sorafenib en combinación con temsirolimus vs. sunitinib Temsirolimus en combinación con bevacizumab vs. sunitinib Sorafenib en combinación con interleucina 2 vs. sunitinib Atezolizumab vs. sunitinib Temsirolimus en combinación con IFN-α vs. sunitinib Sorafenib vs. sunitinib Everolimus vs. sunitinib Interferón-α vs. sunitinib
Desenlaces	Primario: Supervivencia global Secundarios: Supervivencia libre de progresión y eventos adversos grado 3 y 4 relacionados con el fármaco.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	25 ensayos clínicos aleatorizados y 13,010 pacientes.
Bases de datos consultadas	PubMed, Cochrane Library, Web of Science y ClinicalTrials.gov

	Wang 2019 (58)
Fuentes de literatura gris	Ninguna.
Fecha de búsqueda	Ane
Rango de fecha de búsqueda	Hasta el 30 de abril de 2019.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites empleados	Se excluyeron ensayos si los pacientes eran asignados a placebo u observación, o si habían recibido previamente terapia sistémica.
Calidad de los estudios primarios	No aplica.
Fuentes de financiación	Departamento Científico y Provincial de Henan. Proyecto de Investigación Tecnológica (Beca No. 192102310036).
Conclusiones	OS: Pembrolizumab en combinación con axitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab, fueron significativamente más efectivos que sunitinib. PFS: Cabozantinib es la opción preferida. EA: Nivolumab en combinación con ipilimumab y Atezolizumab en combinación con bevacizumab tuvieron tasa de efectos adversos significativamente menores, en comparación con sunitinib. El pembrolizumab en combinación con axitinib, podría ser el mejor tratamiento para el CCRm, mientras que nivolumab en combinación con ipilimumab, tiene el equilibrio más favorable entre eficacia y aceptabilidad.
REFERENCIA Wang J, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. Ebio Medicine, 2019	

	Hahn 2019 (57)
Tipo de revisión	Sistemática y metanálisis en red.
Población	Pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico (CCRm), sin terapia sistémica previa.
Subgrupos	Análisis por grupo de riesgo. Siete estudios informaron resultados de pacientes con estratificación de riesgo intermedio / deficiente (desfavorable) y tres estudios con estratificación de riesgo favorable.
COMPARACIONES	
Relevantes para esta evaluación de tecnologías.	Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib
No relevantes para esta evaluación de tecnologías.	Avelumab en combinación con axitinib vs. sunitinib Cabozantinib vs. sunitinib Atezolizumab en combinación con bevacizumab vs. sunitinib
Desenlaces	Primarios: Supervivencia libre de progresión. Secundarios: Supervivencia global, tasa de respuesta general y eventos adversos grado 3 y 4.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	12 ensayos clínicos aleatorizados y pacientes.
Bases de datos consultadas	Medline, EMBASE, Web of Science, y Scopus
Fuentes de literatura gris	Ninguna.
Fecha de búsqueda	31.07.2020
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de la base de datos hasta 17 febrero de 2019.

	Hahn 2019 (57)
Restricciones de lenguaje	Solo publicaciones en inglés.
Otros límites empleados	Tratamientos sistémicos de primera línea. Se excluyen estudios que usan interferón o placebo como brazos de control.
Calidad de los estudios primarios	No aplica.
Fuentes de financiación	No descrita.
Conclusiones	Riesgo intermedio / bajo: Pembrolizumab en combinación con axitinib y cabozantinib, son buenas opciones para la mayoría de los pacientes con CCRm. Riesgo favorable: avelumab en combinación con axitinib, puede ser superior a sus comparadores para PFS.
REFERENCIA Hahn AW, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2019	

Anexo 9 Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

	Motzer 2013 (COMPARZ) (59)	Motzer 2018 (CheckMate 214) (36)
Estado de publicación	Publicado	Publicado
Diseño	ECA fase 3	ECA fase 3
Población	Pacientes adultos (>18 años) con carcinoma renal metastásico	Pacientes adultos (>18 años) con carcinoma renal de células claras avanzado
Lugar	14 países en Norte América, Europa, Asia y Australia	175 sitios en 28 países
Comparaciones	I: Pazopanib C: Sunitinib	I: Nivolumab/ipilimumab C: Sunitinib
Desenlaces	Primario: progresión libre de enfermedad Secundarios: tasa de respuesta, supervivencia global, seguridad, calidad de vida	Primarios: tasa de respuesta, progresión libre de enfermedad, supervivencia global Secundarios: calidad de vida
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Pazopanib es más efectivo y seguro comparado con sunitinib en el manejo del cáncer renal avanzado en pacientes sin manejo sistémico previo. Tipo de análisis: por intención de tratar	Nivolumab en combinación con ipilimumab es más efectivo y seguro comparado con sunitinib en el manejo del ca renal avanzado en pacientes sin manejo sistémico previo.

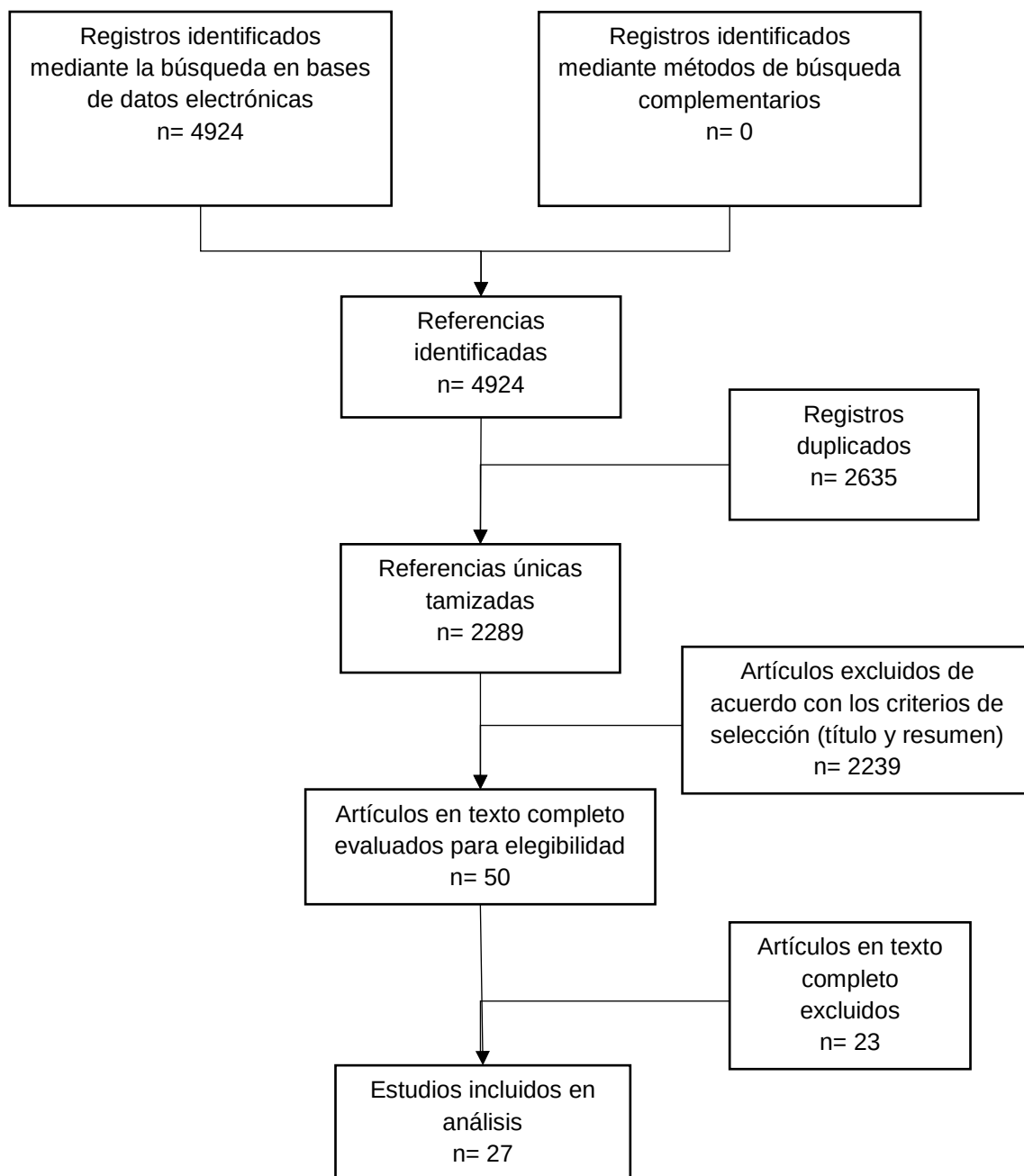
	Motzer 2013 (COMPARZ) (59)	Motzer 2018 (CheckMate 214) (36)
		Tipo de análisis: por intención de tratar
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	1110 pacientes	1096 pacientes
Tiempo de seguimiento	Hasta retiro voluntario de los pacientes o muerte	Mediana de seguimiento: 25.2 meses Mínimo: 17.5 meses
Pérdidas (%)		
Fuentes de financiación	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical
Conclusiones	Pazopanib y sunitinib tienen una eficacia similar, pero en seguridad y calidad de vida la evidencia favorece a pazopanib.	Supervivencia global y tasa de respuesta fueron significativamente mejores con nivolumab más ipilimumab que con sunitinib en pacientes con riesgo intermedio/pobre.

Anexo 10. Diagrama de flujo PRISMA para la evaluación económica

A partir de los resultados de las búsquedas en las bases de datos, se realizó un filtro de eliminación de duplicados y criterios de selección de los estudios estructurados a partir del flujograma PRISMA. Se eliminaron los duplicados en cada base de datos por grupo de riesgo teniendo en cuenta que un mismo estudio puede clasificar para más de un grupo. Completado este paso, se consolidaron los resultados de todas las bases de datos y se realizó un filtro para establecer que estaban duplicados debido a que un mismo registro se puede obtener a través de una o más bases de datos. Finalmente, se realizó un filtro por título y resumen a las referencias que cumplieron los siguientes criterios de exclusión:

- No fueran evaluaciones económicas.
- Tuvieran modelación econométrica o implementaran estructuras de modelaje privadas y comerciales.
- Población diferente a la del objeto de análisis.
- Alternativas diferentes a las evaluadas.
- Tratamiento de segunda línea
- Idiomas diferentes a inglés o español.
- Literatura gris.

A continuación, se presenta la síntesis del proceso de selección en el flujograma.



Anexo 11. Calificación de desenlaces (IETS)

Para la valoración de la importancia relativa de cada uno de los desenlaces identificados, tanto de efectividad como de seguridad, se utilizó una escala tipo Likert en una escala de 9 puntos:

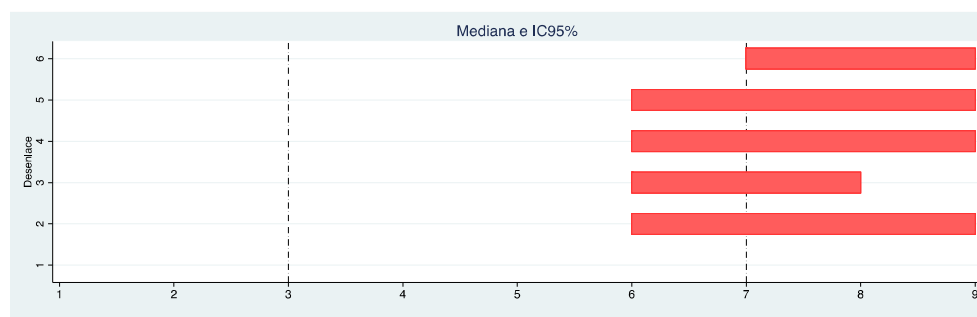
1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia*)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Fuente: elaboración a partir de (128)

A todos los expertos clínicos participantes en el panel se les pidió que calificaran cada uno de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT. Para determinar la posición de los desenlaces en la escala se calculó el porcentaje de acuerdo, la mediana y su IC95%. A continuación, se presenta el resultado y el número de votantes para los desenlaces llevados al panel para calificar la importancia de estos.

Desenlace	Votación n (%)			Mediana (IC 95%)	Importancia
	1 a 3	4 a 6	7 a 9		
1. Supervivencia global	0 (0)	0 (0)	5 (100)	9 (9-9)	Crítico
2. Supervivencia libre de progresión	0 (0)	1 (20)	4 (80)	8 (6-9)	Crítico
3. Tasa de respuesta	0 (0)	1 (20)	4 (80)	8 (6-9)	Crítico
4. Calidad de vida	0 (0)	1 (20)	4 (80)	8 (6-9)	Crítico
5. Eventos adversos grados 3 a 4	0 (0)	2 (40)	3 (60)	7 (6-9)	Crítico
6. Tasa de discontinuación del tratamiento	0 (0)	0 (0)	5 (100)	9 (7-9)	Crítico

Fuente: elaboración propia



Fuente: elaboración propia

Anexo 12. Informe de proceso de participación

1. Introducción

“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen” (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método que cuentan con la formación y trayectoria suficiente y adecuadamente soportada para ser reconocidos como conocedores en profundidad y quien no hace parte del grupo desarrollador (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

2. Objetivo

Facilitar el desarrollo del panel de expertos, como un mecanismo de participación en el proceso de elaboración del estudio sobre posicionamiento terapéutico de la condición: Tratamiento farmacológico del carcinoma avanzado de células claras no resecable.

3. Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

3.1. Identificación de actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
- Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
- Sociedad Colombiana de Urología

Con esta identificación de sociedades y asociaciones, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación activa en el proceso.

La lista final de los actores participantes se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 26. Participantes activos.

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Álvaro García García	Médico internista y nefrólogo
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Diego Emilio Lopera Cortés	Médico Hematólogo y Oncólogo Clínico
3		Ray Manneh Kopp	Médico y Oncólogo Clínico, con posgrado en ciencias biomédicas

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil
4	Sociedad Colombiana de Urología	Nicolás Villareal	Médico, urólogo y oncólogo
5	Profesionales Expertos	Danilo Armando Citarella Otero	Médico, urólogo y oncólogo

Fuente: IETS, 2020

El equipo IETS que acompañó el panel, se lista a continuación:

Tabla 27. Equipo técnico IETS

No.	Nombre	Perfil
1	Angélica Ordoñez	Economista, Magíster en Economía
2	Daysi Sanmartín	Economista, candidata a Magíster en Economía
3	Diana Marcela Segura	Química Farmacéutica
4	Kelly Estrada Orozco	Médica Epidemióloga Magister en Neurociencias Doctoranda en Salud Pública Coordinadora de la Unidad de Síntesis de la Evidencia
5	Lina María Gómez	Médica y epidemióloga
8	Nathalie Ospina Lizarazo	Nutricionista epidemióloga
7	Diego Ávila	Economista, especialista en estadística
8	Fabio Sierra Matamoros	Psicólogo y epidemiólogo clínico
9	Giancarlo Romano	Economista, Magíster en economía Coordinador de la Unidad de Economía de la Salud
10	Karime Osorio	Bacterióloga y epidemióloga
11	Luis Esteban Orozco	Economista, Magíster en economía
12	Stefany Diaz	Médica
13	Andrea Lara Sánchez	Politóloga, Esp. Políticas Públicas y Desarrollo Especialista en Participación y Deliberación

Fuente: IETS, 2020

3.2. Desarrollo del espacio participativo

Como se mencionó en la introducción del presente informe, la metodología de involucramiento de actores en este ejercicio fue el panel de expertos, el cual se define como un grupo de especialistas, quienes se reúnen para discutir y emitir un juicio colectivo y consensuado sobre el asunto de interés (2).

Conforme a lo requerido por el grupo desarrollador, se llevó a cabo el panel virtual el día 16/07/2020, a las 6:10 PM, por la plataforma Google Meet. Se anexa a este informe la transcripción de la sesión.

3.3. Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación, se detallan las categorías de participación:

Tabla 28. Categorías de participación.

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019

Para el caso particular, a todos los delegados se les asignó la categoría de participación A.

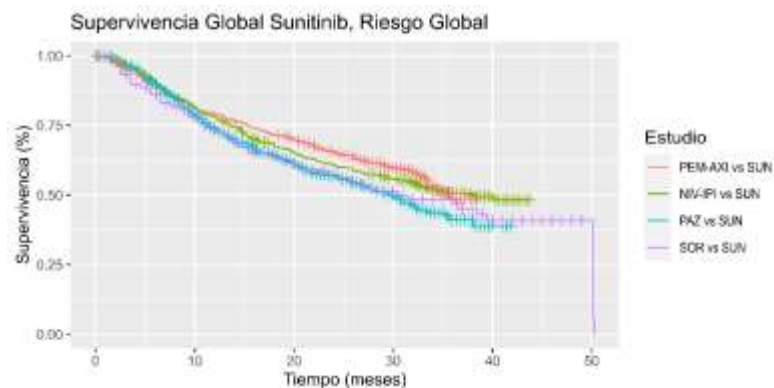
Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. 85 p. Available from: [http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf](http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual%20Participacion.pdf)
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U.. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;32(3):131–9.
4. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.

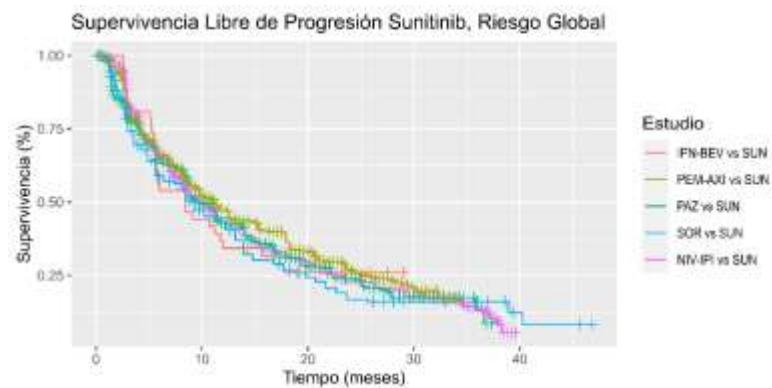
Anexo 13. Curvas de supervivencia Kaplan Meier de sunitinib

A continuación, se muestran las curvas de supervivencia KM tomadas de los estudios primarios para sunitinib, luego de su reconstrucción.

Fuente: elaboración propia a partir de la información insumo, mencionada en la Tabla Escenarios de modelación para cada riesgo.

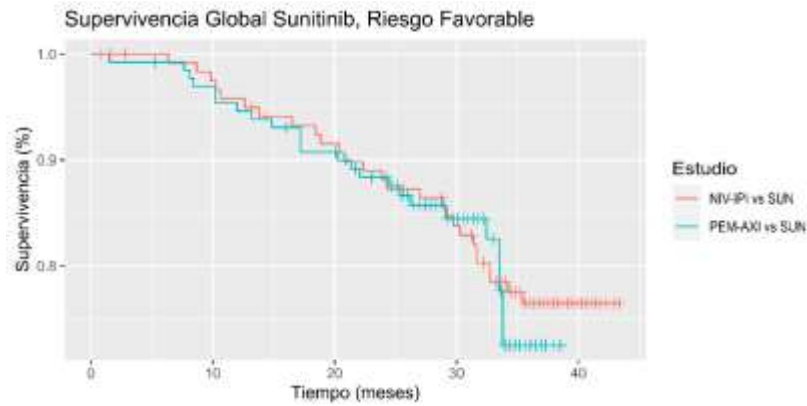


Test diferencia de curvas: p-valor = 0,02

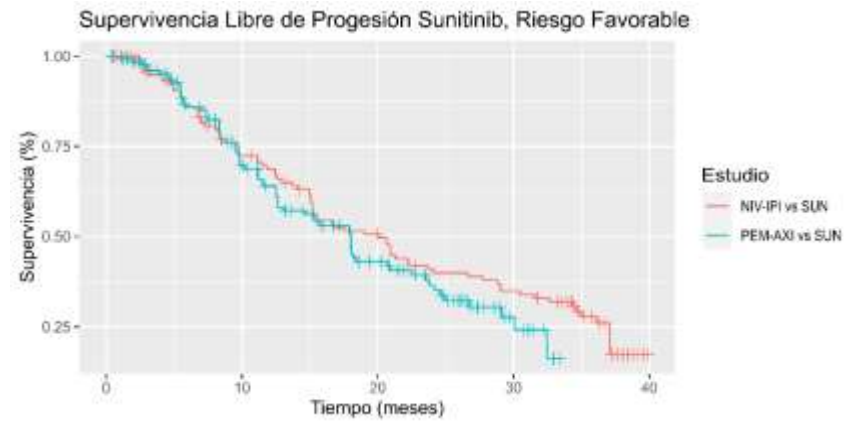


Test diferencia de curvas: p-valor = 0,3

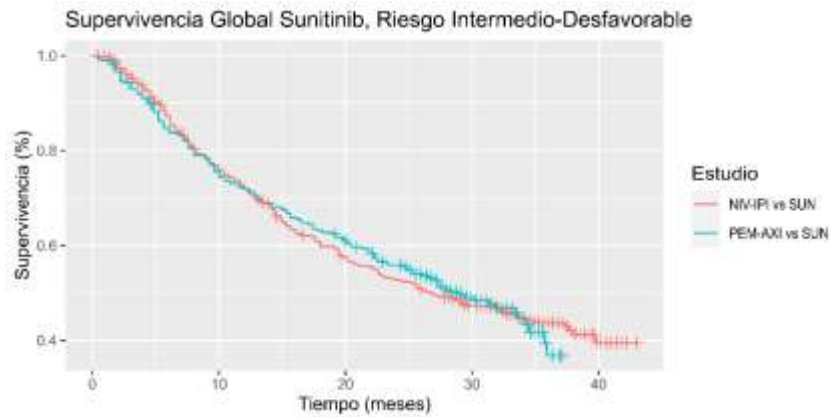
Evidencia que promueve Confianza



Test diferencia de curvas: p-valor = 0,8



Test diferencia de curvas: p-valor = 0,3



Test diferencia de curvas: p-valor = 1



Test diferencia de curvas: p-valor = 0,3

Anexo 14. Probabilidades de transición detalladas

Probabilidad de evento adverso por alternativa

Medicamento	Evento adverso	Probabilidad ajustada	Límite inferior	Límite superior	Fuentes de información
Pembrolizumab en combinación con axitinib	Anemia	0,00011	0	0,00111	Powles (2020) (108)
	Diarrea - Colitis	0,00357	0	0,00921	
	Hipertensión	0,01129	0,00129	0,02129	
	Síndrome de mano-pie	0,00250	0	0,00723	
	Elevación transaminasas ALT	0,00613	0	0,01352	
	Elevación transaminasas AST	0,00333	0	0,00878	
	Disnea	0,00078	0	0,00343	
	Tos	0,00011	0	0,00111	
	Nefrotoxicidad	0,00022	0	0,00163	
	Neutropenia	0,00011	0	0,00111	
Nivolumab en combinación con ipilimumab	Anemia	0,00012	0	0,00105	Motzer (2018) (36)
	Diarrea - Colitis	0,0013	0	0,00433	
	Hipertensión	0,00024	0	0,00156	
	Síndrome de mano-pie	0			
	Aumento lipasa	0,00359	0	0,00861	
Pazopanib	Anemia	0,00055	0	0,00252	Motzer (2013) (59)
	Diarrea - Colitis	0,00187	0	0,00547	
	Hipertensión	0,00400	0	0,00925	
	Síndrome de mano-pie	0,00149	0	0,00469	
	Elevación transaminasas ALT	0,00481	0	0,01061	
	Elevación transaminasas AST	0,00337	0	0,00822	
	Disnea	0,00064	0	0,00275	
	Tos	0			
	Nefrotoxicidad	0,00018	0	0,00133	
	Neutropenia	0,00117	0	0,00402	
Sorafenib	Anemia	0,00105	0	0,00913	Eichelberg (2015) (98) Tomita (2020) (101)
	Diarrea - Colitis	0,00137	0	0,00797	
	Hipertensión	0,00346	0	0,01396	
	Síndrome de mano-pie	0,00472	0	0,01699	
	Elevación transaminasas ALT	0,00099	0	0,01028	
	Elevación transaminasas AST	0,00099	0	0,01028	
	Aumento lipasa	0,00209	0	0,01792	
	Nefrotoxicidad	0,00099	0	0,01028	
	Neutropenia	0			
Bevacizumab en combinación con interferón alfa	Anemia	0,00215	0	0,00778	

Medicamento	Evento adverso	Probabilidad ajustada	Límite inferior	Límite superior	Fuentes de información
	Diarrea - Colitis	0,00533	0	0,01464	Rini (2014)
	Hipertensión	0,00560	0	0,01465	(105)
	Neumonitis	0,00003	0	0,00071	Ravaud
	Disnea	0,00090	0	0,00406	(2015) (104)
	Tos	0,00011	0	0,00134	Rini (2008)
	Neutropenia	0,00443	0	0,01219	(129) Négrier (2011) (102) Escudier (2007) (99)
Temsirrolimus	Anemia	0,00374	0	0,01203	Hudes (2007) (103)
	Diarrea - Colitis	0,00018	0	0,00199	
	Elevación transaminasas AST	0,00018	0	0,00199	
	Nefrotoxicidad	0,00054	0	0,00369	
	Neutropenia	0,00054	0	0,00369	
Sunitinib	Anemia	0,00299	0	0,00897	Rini (2019)
	Diarrea - Colitis	0,00607	0	0,01491	(37)
	Hipertensión	0,00650	0	0,01564	Motzer
	Síndrome de mano-pie	0,00248	0	0,00771	(2018) (36)
	Elevación transaminasas ALT	0,00075	0	0,00372	Motzer
	Elevación transaminasas AST	0,00050	0	0,00292	(2013) (59)
	Aumento lipasa	0,00266	0	0,00873	Eichelberg
	Disnea	0,00059	0	0,00275	(2015) (98)
	Tos	0,00014	0	0,00117	Tomita
	Nefrotoxicidad	0,00113	0	0,00474	(2020) (101)
	Neutropenia	0,00715	0	0,01734	Négrier (2011) (102)

Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

Hazard ratios para cada tipo de riesgo por tecnología

Comparación	Curva	Riesgo global	Riesgo favorable	Riesgo intermedio - desfavorable	Estudio
Pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib	OS	0,68 (IC 95% 0,55 a 0,85)	1,06 (IC 95% 0,60 a 1,86)	0,63 (IC 95% 0,50 a 0,81)	Powles (2020) (108)
	PFS	0,71 (IC 95% 0,60 a 0,84)	0,79 (IC 95% 0,57 a 1,09)	0,69 (IC 95% 0,56 a 0,84)	

	OS	0,53 (IC95% 0,38 a 0,73)	0,70 (IC 95% 0,28 a 1,86)	0,50 (IC95% 0,35 a 0,71)	Wang (2019) (58)
	PFS	0,69 (IC95% 0,57 a 0,84)	0,84 (IC 95% 0,53 a 1,34)	0,67 (IC95% 0,53 a 0,85)	
Nivolumab en combinación con ipilimumab vs. sunitinib	OS	0,71 (IC99,8% 0,59 a 0,86)	1,22 (IC95% 0,73 a 2,04)	0,66 (IC 95% 0,54 a 0,80)	Motzer (2019) (100)
	PFS	0,85 (IC 95% 0,73 a 0,98)	1,23 (IC95% 0,90 a 1,69)	0,77 (IC95% 0,65 a 0,90)	
	OS	0,63 (IC95% 0,50 a 0,79)	NR	0,66 (IC 95% 0,54 a 0,80)	Wang (2019) (58)
	PFS	0,82 (IC 95% 0,68 a 0,99)	1,98 (IC95% 1,14 a 3,41)	0,76 (IC95% 0,65 a 0,90)	
Pazopanib vs. sunitinib	OS	0,92 (IC 95% 0,80 a 1,07)	NR	NR	Wang (2019) (58)
	PFS	1,05 (IC 95% 0,90 a 1,22)	NR	NR	
Bevacizumab en combinación con interferón alfa vs. sunitinib	OS	1,02 (IC 95% 0,81 a 1,30)	NR	NR	Wang (2019) (58)
	PFS	1,08 (IC 95% 0,91 a 1,30)	NR	NR	
Temozolomida vs. sunitinib	OS	0,90 (IC 95% 0,67 a 1,23)	NR	NR	Wang (2019) (58)
	PFS	1,38 (IC 95% 1,03 a 1,85)	NR	NR	
Sorafenib vs. sunitinib	OS	1,00 (IC 90% 0,77 a 1,30)	NR	NR	Eichelberg (2015) (98)
	PFS	1,19 (IC 90% 0,97 a 1,47)	1,30 (IC 90% 0,87 a 1,94)	NR	
	OS	NR	NR	NR	

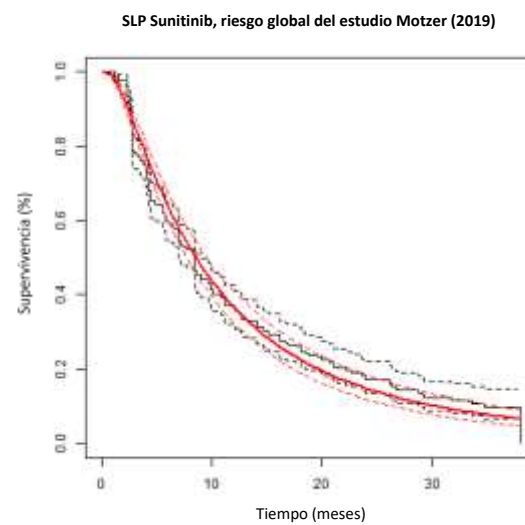
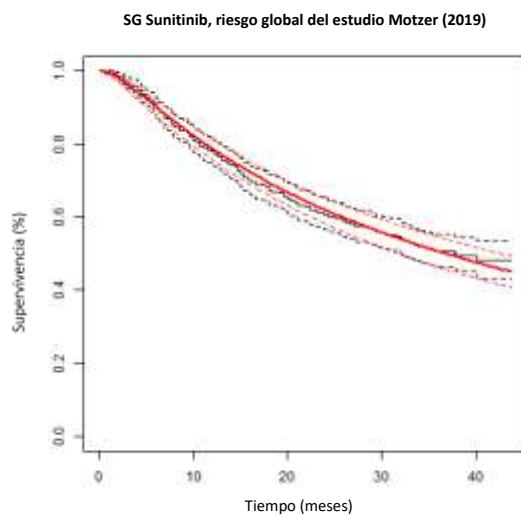
	PFS	1,90 (IC 95% 1,44 a 2,49)	NR	1,00 (IC 95% 0,73 a 1,40)	Wang (2019) (58)
--	-----	---------------------------------	----	---------------------------------	---------------------

NR: no reporta

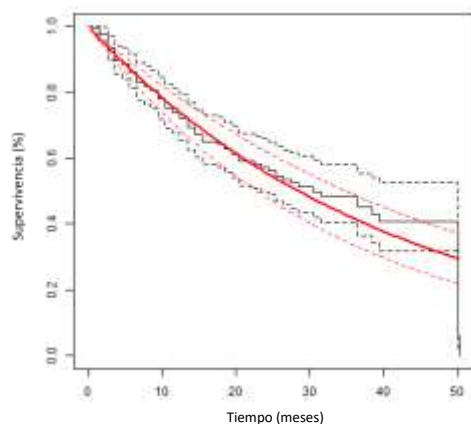
Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

Curvas con parametrizadas empleadas en la modelación

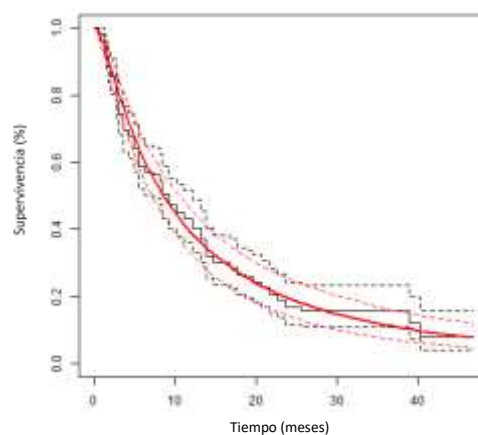
A continuación, se muestran las curvas de supervivencia resultado del ajuste paramétrico que son insumo del modelo de decisiones.



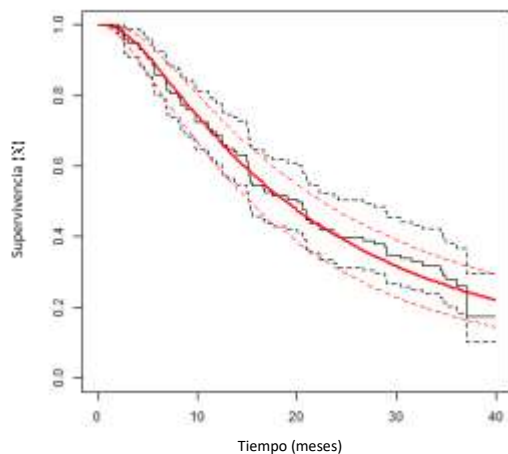
SG Sunitinib, riesgo global del estudio Eichelberg (2015)



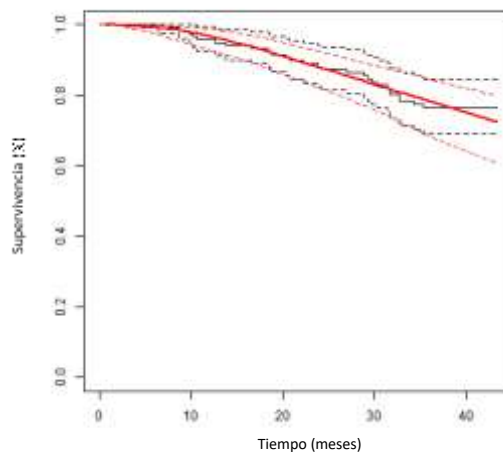
SLP Sunitinib, riesgo global del estudio Eichelberg (2015)



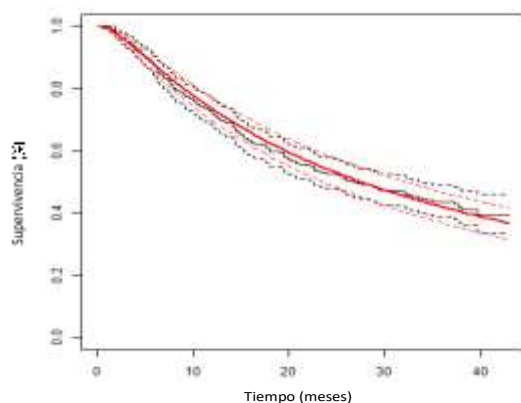
SG Sunitinib, riesgo favorable



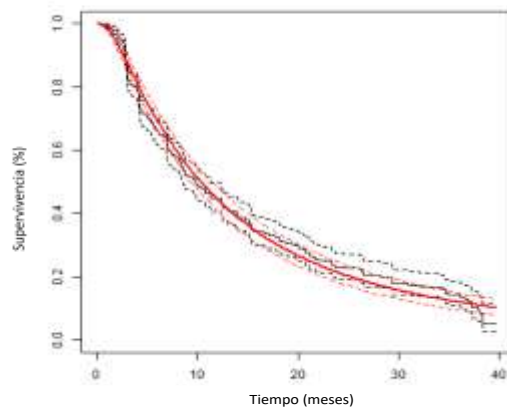
SLP Sunitinib, riesgo favorable



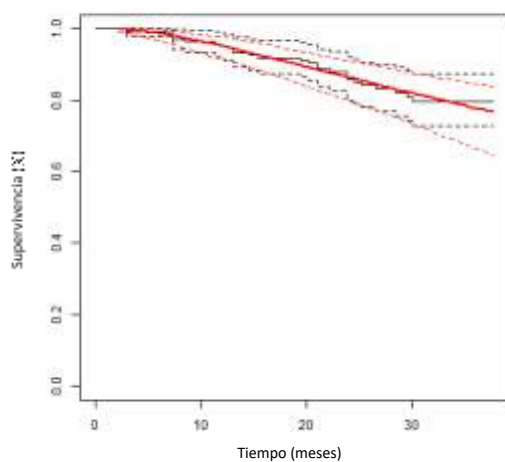
SG Sunitinib, riesgo intermedio - desfavorable



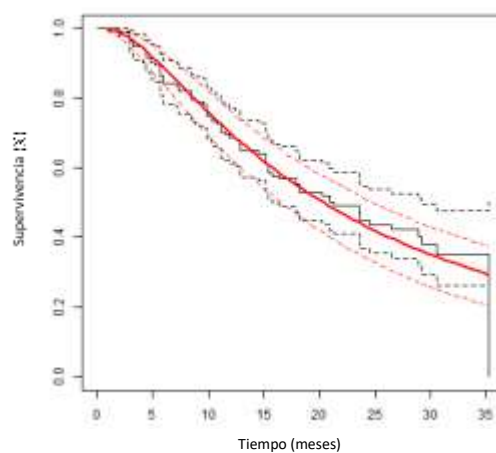
SLP Sunitinib, riesgo intermedio - desfavorable



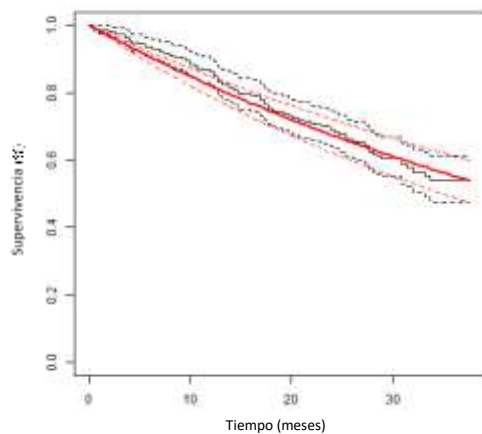
SG Pembrolizumab + Axitinib, riesgo favorable



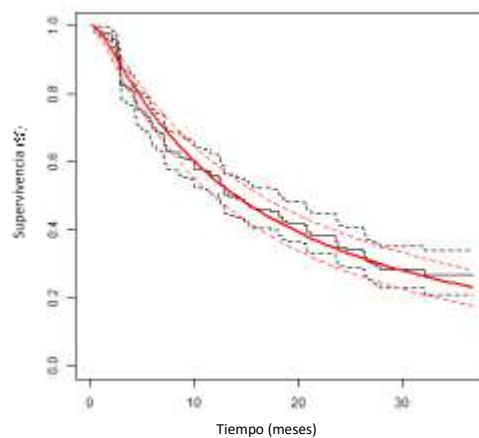
SLP Pembrolizumab + Axitinib, riesgo favorable



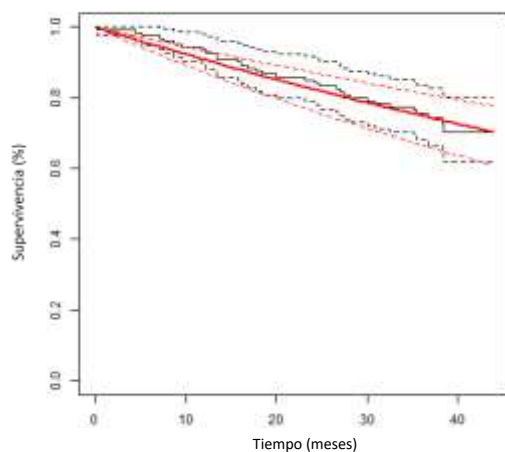
SG Pembrolizumab + Axitinib, riesgo intermedio-desfavorable



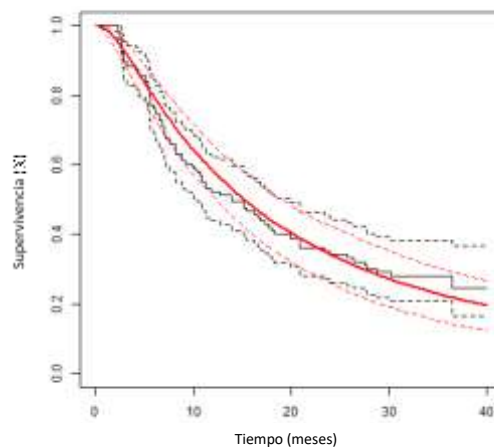
SLP Pembrolizumab + Axitinib, riesgo intermedio-desfavorable



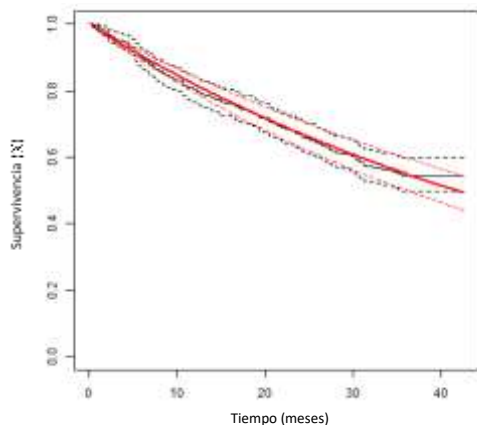
SG Nivolumab + Ipilimumab, riesgo favorable



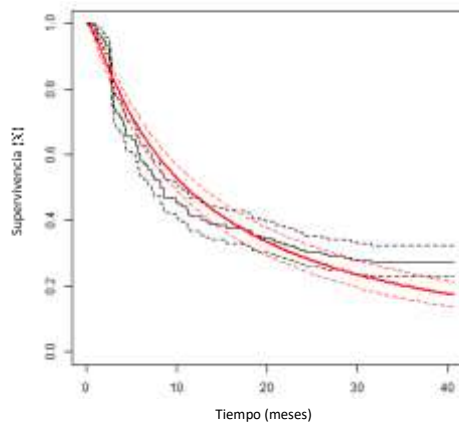
SLP Nivolumab + Ipilimumab, riesgo favorable



SG Nivolumab + Ipilimumab, riesgo intermedio-desfavorable



SLP Nivolumab + Ipilimumab, riesgo intermedio-desfavorable



Anexo 15. Metodología del cálculo de los costos unitarios de medicamentos y procedimientos

Costos unitarios de medicamentos

La consulta y estimación de los costos unitarios de medicamentos, se desarrolla en cuatro etapas: búsqueda, filtro, parametrización y cálculo.

En la búsqueda, se identifican los Códigos Únicos de Medicamentos (CUM) correspondientes para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis. Este paso de extracción de la información se realiza por medio de la base de datos del INVIMA a partir de los registros vigentes, estableciendo como periodo de extracción enero de 2019 a junio de 2020 (130). Luego, con los CUM obtenidos en el paso anterior, se buscan en la base de datos del SISMED en el periodo enero a diciembre de 2019 (131), la base de datos de precios de medicamentos referente a nivel nacional, estableciendo como periodo de extracción el último año con información disponible. Adicionalmente, se revisan las circulares de regulación de precios de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM)⁶, enero de 2020, con el fin de identificar los precios máximos regulados de las tecnologías del análisis (132).

Para el filtro, inicialmente se excluye la información de los registros con valores de las unidades reportadas en cero, vacías o en decimales. Así mismo, se realiza un refinamiento en donde se verifica la consistencia entre precio mínimo, promedio y máximo, eliminando las observaciones que reporten un precio mínimo mayor que el promedio, o un precio promedio mayor que el máximo. Igualmente, se aplican los siguientes filtros en los registros en relación con los campos: Tipo de precio = ventas (VEN), Tipo entidad = laboratorio (LAB), y Canal = institucional (INS)⁷.

En la parametrización, que parte de la información de precios para cada código CUM obtenida en el paso anterior, se construyen las siguientes variables: principio activo consolidado (PA), clasificación de la forma farmacéutica/vía de administración (FF/VA), presentación comercial (unidad de medida y cantidad), unidades farmacéuticas (unidad de medida y cantidad), concentración (unidad de medida y cantidad), cantidad total del principio activo (unidad de medida y cantidad; como el producto de las cantidades de las variables anteriores) y precios verificados (mínimo, promedio y máximo). Esta última

⁶ Se sugiere revisar la página web: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/listado-de-medicamentos-con-precio-controlado.aspx>

⁷ Se evalúa el cambio en el filtro de Tipo entidad de acuerdo con la disponibilidad de información.

variable, se construye mediante la comparación entre el precio regulado del CNPMDM obtenido de la etapa de búsqueda y los precios reportados por CUM del SISMED, de forma tal que los precios verificados corresponden al precio regulado cuando los precios reportados (mínimo, promedio y máximo) son superiores a este máximo⁸. Posteriormente, se calcula la cantidad total de PA vendido (como el producto de las unidades vendidas y la cantidad total del principio activo) y con ello se calcula la participación de mercado de cada registro de acuerdo con cada CUM y por FF/VA. Con estas variables, se determinan los precios por Unidad Mínima de Concentración (UMC) (el precio verificado sobre la cantidad total de principio activo) y los precios ponderados (precios por UMC por la participación de mercado), para el mínimo, el promedio y el máximo.

Finalmente, se realiza un ajuste de los registros, en los casos que aplica, con el fin de disminuir el sesgo generado por algunos reportes inexactos, partiendo del supuesto de que los registros de precios de medicamentos para un mismo CUM en un período de tiempo corto no deberían sufrir cambios sustanciales. Para ello, se calcula el precio por CUM para cada FF/VA y las estadísticas descriptivas, como: la desviación, el coeficiente de variación, valores mínimos y máximos, y la existencia de valores extremos. Se verifican o ajustan los registros con un coeficiente variación superior al 50% y una participación del mercado mayor o igual al 2%, donde se aproxima estos valores atípicos al valor promedio de la distribución de los precios. Además, con estos precios ponderados ajustados, se procede a contrastarlos, para los casos que aplique, con el precio regulado de la CNPMDM (obtenido del paso de búsqueda) por principio activo y se desarrolla el paso de verificación anterior.

Costeo procedimientos, pruebas diagnósticas, dispositivos e insumos médicos

La estimación de los valores unitarios de los procedimientos, dispositivos e insumos médicos se debe realizar a partir de fuente de información, al igual que los medicamentos, con mayor significancia dada la perspectiva del análisis. En este caso, se sugiere realizar las consultas en las bases de datos de Suficiencia 2012-2018 o Recobros 2011-2020, donde se recopila toda la información suministrada por las EAPB al MinSalud, de acuerdo con el estado de inclusión de tecnologías en salud financiadas con cargo a la UPC.

⁸ La verificación de los precios máximos se realiza con *la base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia* de la CNPMDM. Debe emplearse la base de datos más actualizada con relación a la fecha de corte del desarrollo del AIP.

Inicialmente, antes del proceso de cálculo, se debe tener en cuenta la clasificación de procedimientos simples (se analizan de manera independiente) y complejos (involucra otras prestaciones de salud), así como la forma de pago de cada uno. Luego, una vez realizado el filtro, el proceso de la estimación del costo unitario se desarrolla en seis etapas, presentadas a continuación.

Para el caso de los procedimientos simples, en primer lugar, se extraen los reportes para cada año de la base de Suficiencia a partir de la CUPS o la descripción de la tecnología de interés, considerando únicamente la información reportada en la forma de pago por “Evento”. En segundo lugar, se identifican y excluyen todos los reportes con un valor de \$ 1, por no tener una lógica económica. En tercer lugar, los precios de las observaciones de los distintos años se deflactan al año 2019 con la información del IPC, extraída del DANE, con el fin de llevarlos a un año base común para su unión y posterior procesamiento y comparación. En cuarto lugar, se eliminan las colas de la distribución de datos, e.d., se eliminan aquellos valores menores al percentil 2.5% y mayores al percentil 97.5%; y se realiza un análisis de valores atípicos con el fin de eliminar *outliers* y mejorar las estimaciones. La eliminación de las colas tiene como propósito evitar que valores muy extremos en las distribuciones afecten el proceso de análisis de valores atípicos. Este refinamiento de la base de datos debe contar con un análisis de valores atípicos construido a partir de cuatro aproximaciones:

- Percentiles 0,1 y 99,9%: con base en estadísticas de orden, se consideran como datos anómalos las observaciones menores al percentil 0,1% y las mayores al percentil 99,9% de la muestra.
- Tres desviaciones sobre la media: los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo $(\bar{x} \pm 3 \times d.s.(x))$, donde $\bar{x}$ hace referencia a la media y $d.s.(x)$ a la desviación estándar.
- Aproximación no paramétrica (tres desviaciones sobre la mediana): los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo $(Mdn\{x\} \pm 3 \times d.m.(x))$, donde $Mdn\{x\}$ hace referencia a la mediana y $d.m.(x)$ a la desviación de la mediana.
- Caja de bigotes: los datos anómalos son las observaciones por fuera del intervalo $(Q1 - 1,5 \times (Q3 - Q1), Q3 + 1,5 \times (Q3 - Q1))$, donde $Q1$ hace referencia al primer cuartil y $Q3$ al tercer cuartil.

A partir de estas aproximaciones, se usa una combinación entre la aproximación no paramétrica y la caja de bigotes, como medio último para omitir los datos atípicos. Así, para el enfoque de datos atípicos se define la siguiente fórmula para el valor mínimo $\frac{1}{2} \times \min_{\text{Aproximación no paramétrica}} + \frac{1}{2} \times \min_{\text{Boxplot}}$ y para el valor máximo es $\frac{1}{2} \times \max_{\text{Aproximación no paramétrica}} + \frac{1}{2} \times \max_{\text{Boxplot}}$.

En quinto lugar, se extraen múltiples estadísticas descriptivas de la malla de datos depurada. Y en sexto lugar, se utiliza como medida de tendencia central del precio unitario la mediana de dicha malla de datos, y se toma el primer y tercer cuartil para construir un intervalo de precios sobre la mediana.

Por su parte, para los procedimientos clasificados como complejos, se consideran adicionalmente las observaciones reportadas en la forma de reconocimiento “Por paquete”. Con la adición de esta nueva data y teniendo como valores de referencia los identificados en el SOAT y ISS 2001, se analiza los datos en busca de problemas en su distribución como, por ejemplo, aquellos que se derivan de errores de registro en los que se adicionan dos ceros al costo del procedimiento. En especial, para el caso expuesto en el ejemplo, los valores se arreglan al dividir aquellos no justificables económicamente por 100. Posteriormente, y una vez elegido el grupo de datos que responde adecuadamente a los referentes, se sigue la misma metodología descrita para los procedimientos simples, sin la exclusión del 2,5% de las colas.

Finalmente, para aquellas prestaciones que no están incluidas en el grupo de tecnologías en salud financiadas con cargo a la UPC, se debe realizar igualmente una búsqueda en la CUPS y palabras clave en la base de Recobros. Posteriormente, efectuar un chequeo de la conformidad de la prestación, medir el valor unario a partir de la razón entre el valor aprobado y el número de unidades, y finalmente, se procede a realizar los mismos seis momentos antes descritos.

Cabe mencionar que para aplicar la metodología descrita para procedimientos (simples, complejos o recobrados), se debe tener en cuenta los potenciales cambios de códigos a través de los años, los cuales se pueden rastrear en los archivos de trazabilidad de las actualizaciones de CUPS en el marco de las actualizaciones al PBS por parte del MinSalud (133).

Anexo 16. Costo detallado de los eventos en salud

Costos de los estadios

Costeo del estado en salud: Libre de progresión																					
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades			Frec. (%)			Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	Axitinib en combinación con pembrolizumab			Nivolumab en combinación con Ipilumab			Otros		
				Axitinib + pembrolizumab	Nivolumab + ipilumab	Otros	Axitinib + pembrolizumab	Nivolumab + ipilumab	Otros				Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consultas	Consulta de control o seguimiento por especialista en oncología	890378	No.	17	16	9	100%	100%	100%	\$ 37.485	\$ 50.686	\$ 107.099	\$ 651.517	\$ 880.962	\$ 1.861.476	\$ 581.010	\$ 785.625	\$ 1.660.029	\$ 337.361	\$ 456.170	\$ 963.888
	Consulta de control o de seguimiento por especialista en dolor y cuidados paliativos	890343	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587
Exámenes y pruebas	Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	902210	No.	17	16	9	100%	100%	100%	\$ 12.280	\$ 15.933	\$ 18.285	\$ 213.432	\$ 276.922	\$ 317.810	\$ 190.334	\$ 246.954	\$ 283.417	\$ 110.517	\$ 143.393	\$ 164.565
	Creatina	903822	No.	17	16	9	100%	100%	100%	\$ 3.433	\$ 3.895	\$ 4.925	\$ 59.662	\$ 67.707	\$ 85.607	\$ 53.205	\$ 60.380	\$ 76.343	\$ 30.893	\$ 35.059	\$ 44.328
	Glucosa en suero u otro fluido diferente a orina	903841	No.	17	16	9	100%	100%	100%	\$ 3.496	\$ 3.895	\$ 4.359	\$ 60.759	\$ 67.707	\$ 75.762	\$ 54.183	\$ 60.380	\$ 67.563	\$ 31.461	\$ 35.059	\$ 39.230
	Transaminasa glutámico-pirúvica [alanino aminotransferasa]	903866	No.	9	8	5	100%	100%	100%	\$ 5.340	\$ 6.105	\$ 7.663	\$ 46.410	\$ 53.052	\$ 66.592	\$ 41.387	\$ 47.311	\$ 59.386	\$ 24.031	\$ 27.471	\$ 34.482
	Hormona estimulante del tiroides	904902	No.	9	8	5	100%	100%	100%	\$ 25.524	\$ 31.299	\$ 34.300	\$ 221.814	\$ 272.005	\$ 298.083	\$ 197.809	\$ 242.569	\$ 265.824	\$ 114.857	\$ 140.846	\$ 154.350
	Tiroxina libre	904921	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 16.954	\$ 20.056	\$ 22.684	\$ 8.477	\$ 10.028	\$ 11.342	\$ 8.477	\$ 10.028	\$ 11.342	\$ 8.477	\$ 10.028	\$ 11.342
	Resonancia magnética de abdomen	883401	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 232.204	\$ 400.577	\$ 557.381	\$ 464.408	\$ 801.154	\$ 1.114.763	\$ 464.408	\$ 801.154	\$ 1.114.763	\$ 464.408	\$ 801.154	\$ 1.114.763

	Resonancia magnética de pelvis	883440	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 230.383	\$ 405.564	\$ 573.908	\$ 460.765	\$ 811.129	\$ 1.147.817	\$ 460.765	\$ 811.129	\$ 1.147.817	\$ 460.765	\$ 811.129	\$ 1.147.817
	Tomografía computada de abdomen y pelvis (abdomen total)	879420	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 173.352	\$ 207.760	\$ 262.576	\$ 346.705	\$ 415.521	\$ 525.152	\$ 346.705	\$ 415.521	\$ 525.152	\$ 346.705	\$ 415.521	\$ 525.152
	Tomografía computada de tórax	879301	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 127.110	\$ 150.426	\$ 181.317	\$ 254.220	\$ 300.851	\$ 362.634	\$ 254.220	\$ 300.851	\$ 362.634	\$ 254.220	\$ 300.851	\$ 362.634
Para pacientes con metástasis cerebrales (22,9%)																					
Procedimiento	Teleterapia con acelerador lineal (planeación computarizada bidimensional y simulación convencional) técnica radioterapia convencional	922441	No.	1	1	1	7%	7%	7%	\$ 2.810.297	\$ 2.835.865	\$ 3.066.003	\$ 44.212	\$ 44.615	\$ 48.235	\$ 44.212	\$ 44.615	\$ 48.235	\$ 44.212	\$ 44.615	\$ 48.235
Prueba diagnóstica	Resonancia magnética de cerebro	883101	No.	2	2	2	23%	23%	23%	\$ 226.086	\$ 403.997	\$ 584.264	\$ 23.712	\$ 42.372	\$ 61.279	\$ 23.712	\$ 42.372	\$ 61.279	\$ 23.712	\$ 42.372	\$ 61.279
Para pacientes con metástasis óseas (2,7%)																					
Procedimiento	Teleterapia con acelerador lineal (planeación computarizada bidimensional y simulación convencional) técnica radioterapia convencional	922441	No.	1	1	1	1%	1%	1%	\$ 2.810.297	\$ 2.835.865	\$ 3.066.003	\$ 615	\$ 620	\$ 671	\$ 615	\$ 620	\$ 671	\$ 615	\$ 620	\$ 671
Prueba diagnóstica	Camagrafía de médula ósea (si tiene metástasis óseas)	920502	No.	2	2	2	3%	3%	3%	\$ 106.628	\$ 112.510	\$ 116.625	\$ 155	\$ 164	\$ 170	\$ 155	\$ 164	\$ 170	\$ 155	\$ 164	\$ 170
Total													\$ 2.884.991	\$ 4.077.903	\$ 6.026.980	\$ 2.749.328	\$ 3.902.766	\$ 5.734.211	\$ 2.280.519	\$ 3.297.545	\$ 4.722.492

Costeo del estado en salud: Progresión de la enfermedad - Segunda línea tratamiento (70%)																						
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades			Frec. (%)			Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	Axitinib en combinación con pembrolizumab			Nivolumab en combinación con Ipilumab			Otros			
				Axitinib + pembrolizumab	Nivolumab + iplinumab	Otros	Axitinib + pembrolizumab	Nivolumab + iplinumab	Otros				Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	
Consultas	Consulta de control o seguimiento por especialista en oncología	890378	No.	21	19	12	100%	100%	100%	\$ 37.485	\$ 50.686	\$ 107.099	\$ 787.175	\$ 1.064.396	\$ 2.249.071	\$ 712.206	\$ 963.025	\$ 2.034.874	\$ 449.814	\$ 608.226	\$ 1.285.184	
	Consulta de control o de seguimiento por especialista en dolor y cuidados paliativos	890343	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	
Exámenes y pruebas	Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	902210	No.	22	20	13	100%	100%	100%	\$ 12.280	\$ 15.933	\$ 18.285	\$ 270.152	\$ 350.515	\$ 402.269	\$ 245.593	\$ 318.650	\$ 365.699	\$ 159.635	\$ 207.123	\$ 237.704	
	Creatina	903822	No.	21	19	12	100%	100%	100%	\$ 3.433	\$ 3.895	\$ 4.925	\$ 72.085	\$ 81.805	\$ 103.432	\$ 65.219	\$ 74.014	\$ 93.582	\$ 41.191	\$ 46.746	\$ 59.104	
	Glucosa en suero u otro fluido diferente a orina	903841	No.	21	19	12	100%	100%	100%	\$ 3.496	\$ 3.895	\$ 4.359	\$ 73.410	\$ 81.805	\$ 91.537	\$ 66.418	\$ 74.014	\$ 82.820	\$ 41.948	\$ 46.746	\$ 52.307	
	Transaminasa glutámico-pirúvica [alanino aminotransferasa]	903866	No.	11	10	6	100%	100%	100%	\$ 5.340	\$ 6.105	\$ 7.663	\$ 56.073	\$ 64.099	\$ 80.458	\$ 50.733	\$ 57.994	\$ 72.796	\$ 32.042	\$ 36.628	\$ 45.976	
	Hormona estimulante del tiroides	904902	No.	11	10	6	100%	100%	100%	\$ 25.524	\$ 31.299	\$ 34.300	\$ 267.999	\$ 328.641	\$ 360.149	\$ 242.476	\$ 297.342	\$ 325.849	\$ 153.143	\$ 187.795	\$ 205.800	
	Tiroxina libre	904921	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 16.954	\$ 20.056	\$ 22.684	\$ 16.954	\$ 20.056	\$ 22.684	\$ 16.954	\$ 20.056	\$ 22.684	\$ 16.954	\$ 20.056	\$ 22.684	
	Resonancia magnética de abdomen	883401	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 232.204	\$ 400.577	\$ 557.381	\$ 464.408	\$ 801.154	\$ 1.114.763	\$ 464.408	\$ 801.154	\$ 1.114.763	\$ 464.408	\$ 801.154	\$ 1.114.763	
	Resonancia magnética de pelvis	883440	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 230.383	\$ 405.564	\$ 573.908	\$ 460.765	\$ 811.129	\$ 1.147.817	\$ 460.765	\$ 811.129	\$ 1.147.817	\$ 460.765	\$ 811.129	\$ 1.147.817	
	Tomografía computada de abdomen y pelvis (abdomen total)	879420	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 173.352	\$ 207.760	\$ 262.576	\$ 346.705	\$ 415.521	\$ 525.152	\$ 346.705	\$ 415.521	\$ 525.152	\$ 346.705	\$ 415.521	\$ 525.152	
	Tomografía computada de tórax	879301	No.	3	3	3	100%	100%	100%	\$ 127.110	\$ 150.426	\$ 181.317	\$ 381.330	\$ 451.277	\$ 543.951	\$ 381.330	\$ 451.277	\$ 543.951	\$ 381.330	\$ 451.277	\$ 543.951	

Medicamentos	Nivolumab		mg	5760	5760	5760	0%	0%	25%	\$ 43.573	\$ 45.364	\$ 48.805	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 62.745.034	\$ 65.324.451	\$ 70.279.457
	Axitinib		mg	3650	3650	3650	0%	20%	25%	\$ 39.241	\$ 39.580	\$ 39.674	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 28.645.593	\$ 28.893.189	\$ 28.961.921	\$ 35.806.991	\$ 36.116.487	\$ 36.202.401
	Everolimus		mg	3650	3650	3650	0%	20%	25%	\$ 30.425	\$ 30.425	\$ 30.425	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 22.210.540	\$ 22.210.540	\$ 22.210.540	\$ 27.763.174	\$ 27.763.174	\$ 27.763.174
	Sorafenib		mg	292000	292000	292000	0%	20%	25%	\$ 450	\$ 450	\$ 450	\$ 0	\$ 0	\$ 0	\$ 26.297.520	\$ 26.297.520	\$ 26.297.520	\$ 32.871.900	\$ 32.871.900	\$ 32.871.900
	Sunitinib		mg	11200	11200	11200	50%	20%	0%	\$ 4.907	\$ 5.876	\$ 6.443	\$ 27.476.494	\$ 32.906.471	\$ 36.080.933	\$ 10.990.597	\$ 13.162.589	\$ 14.432.373	\$ 0	\$ 0	\$ 0
	Pazopanib		mg	292000	292000	292000	50%	20%	0%	\$ 221	\$ 221	\$ 221	\$ 32.196.650	\$ 32.196.650	\$ 32.196.650	\$ 12.878.660	\$ 12.878.660	\$ 12.878.660	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Para pacientes con metástasis cerebrales (22,9%)																					
Procedimiento	Teleterapia con acelerador lineal (planeación computarizada bidimensional y simulación convencional) técnica radioterapia convencional	922441	No.	1	1	1	7%	7%	7%	\$ 2.810.297	\$ 2.835.865	\$ 3.066.003	\$ 44.212	\$ 44.615	\$ 48.235	\$ 44.212	\$ 44.615	\$ 48.235	\$ 44.212	\$ 44.615	\$ 48.235
Prueba diagnóstica	Resonancia magnética de cerebro	883101	No.	2	2	2	23%	23%	23%	\$ 226.086	\$ 403.997	\$ 584.264	\$ 23.712	\$ 42.372	\$ 61.279	\$ 23.712	\$ 42.372	\$ 61.279	\$ 23.712	\$ 42.372	\$ 61.279
Para pacientes con metástasis óseas (2,7%)																					
Procedimiento	Teleterapia con acelerador lineal (planeación computarizada bidimensional y simulación convencional) técnica radioterapia convencional	922441	No.	1	1	1	1%	1%	1%	\$ 2.810.297	\$ 2.835.865	\$ 3.066.003	\$ 5.213	\$ 5.260	\$ 5.687	\$ 615	\$ 620	\$ 671	\$ 615	\$ 620	\$ 671
Prueba diagnóstica	Gammagrafía de médula ósea (si tiene metástasis óseas)	920502	No.	2	2	2	3%	3%	3%	\$ 106.628	\$ 112.510	\$ 116.625	\$ 1.319	\$ 1.391	\$ 1.442	\$ 155	\$ 164	\$ 170	\$ 155	\$ 164	\$ 170
Total													\$ 62.972.785	\$ 69.700.251	\$ 75.085.097	\$ 104.172.541	\$ 107.847.538	\$ 111.270.941	\$ 161.831.859	\$ 165.829.277	\$ 172.517.316

Costeo del estado en salud: Progresión de la enfermedad - Cuidados paliativos (30%)																					
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades			Frec. (%)			Costo unitario mínimo	Costo unitario promedio	Costo unitario máximo	Axitinib en combinación con pembrolizumab			Nivolumab en combinación con Ipilumab			Otros		
				Axitinib en combinación con pembrolizumab	Nivolumab en combinación con Ipilumab	Otros	Axitinib en combinación con pembrolizumab	Nivolumab en combinación con Ipilumab	Otros				Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consultas	Consulta de control o seguimiento por especialista en oncología	890378	No.	2	2	2	100%	100%	100%	\$ 37.485	\$ 50.686	\$ 107.099	\$ 74.969	\$ 101.371	\$ 214.197	\$ 74.969	\$ 101.371	\$ 214.197	\$ 74.969	\$ 101.371	\$ 214.197
	Consulta de control o de seguimiento por especialista en dolor y cuidados paliativos	890343	No.	2	2	2	3%	3%	3%	\$ 28.129	\$ 33.093	\$ 49.587	\$ 1.875	\$ 2.206	\$ 3.306	\$ 1.875	\$ 2.206	\$ 3.306	\$ 1.875	\$ 2.206	\$ 3.306
Exámenes y pruebas	Resonancia magnética de abdomen	883401	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 232.204	\$ 400.577	\$ 557.381	\$ 232.204	\$ 400.577	\$ 557.381	\$ 232.204	\$ 400.577	\$ 557.381	\$ 232.204	\$ 400.577	\$ 557.381
	Resonancia magnética de pelvis	883440	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 230.383	\$ 405.564	\$ 573.908	\$ 230.383	\$ 405.564	\$ 573.908	\$ 230.383	\$ 405.564	\$ 573.908	\$ 230.383	\$ 405.564	\$ 573.908
	Tomografía computada de abdomen y pelvis (abdomen total)	879420	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 173.352	\$ 207.760	\$ 262.576	\$ 173.352	\$ 207.760	\$ 262.576	\$ 173.352	\$ 207.760	\$ 262.576	\$ 173.352	\$ 207.760	\$ 262.576
	Tomografía computada de tórax	879301	No.	1	1	1	100%	100%	100%	\$ 127.110	\$ 150.426	\$ 181.317	\$ 127.110	\$ 150.426	\$ 181.317	\$ 127.110	\$ 150.426	\$ 181.317	\$ 127.110	\$ 150.426	\$ 181.317
Procedimientos	Teleterapia con acelerador lineal (planeación computarizada bidimensional y simulación convencional) técnica radioterapia convencional	922441	No.	1	1	1	15%	15%	15%	\$ 2.810.297	\$ 2.835.865	\$ 3.066.003	\$ 421.545	\$ 425.380	\$ 459.900	\$ 421.545	\$ 425.380	\$ 459.900	\$ 421.545	\$ 425.380	\$ 459.900
Medicamentos	Oxicodona (inyectable)	N02AA05	mg	160	160	160	8%	8%	8%	\$ 388	\$ 427	\$ 481	\$ 4.658	\$ 5.118	\$ 5.778	\$ 4.658	\$ 5.118	\$ 5.778	\$ 4.658	\$ 5.118	\$ 5.778
	Oxicodona (oral)	N02AA05	mg	160	160	160	8%	8%	8%	\$ 28	\$ 32	\$ 71	\$ 333	\$ 383	\$ 849	\$ 333	\$ 383	\$ 849	\$ 333	\$ 383	\$ 849
	Tramadol (inyectable)	N02AX02	mg	2400	2400	2400	5%	5%	5%	\$ 1	\$ 2	\$ 4	\$ 175	\$ 216	\$ 472	\$ 175	\$ 216	\$ 472	\$ 175	\$ 216	\$ 472
	Tramadol (solución oral)	N02AX02	mg	1600	1600	1600	5%	5%	5%	\$ 0,1	\$ 0,1	\$ 0,2	\$ 9	\$ 12	\$ 18	\$ 9	\$ 12	\$ 18	\$ 9	\$ 12	\$ 18
	Tramadol (tabletas de liberación convencional)	N02AX02	mg	1600	1600	1600	5%	5%	5%	\$ 3	\$ 3	\$ 4	\$ 250	\$ 269	\$ 297	\$ 250	\$ 269	\$ 297	\$ 250	\$ 269	\$ 297
	Tramadol (tabletas de liberación modificada)	N02AX02	mg	1600	1600	1600	5%	5%	5%	\$ 43	\$ 54	\$ 74	\$ 3.470	\$ 4.304	\$ 5.909	\$ 3.470	\$ 4.304	\$ 5.909	\$ 3.470	\$ 4.304	\$ 5.909
	Acetaminofen codeína	N02BE71	mg	22400	22400	22400	20%	20%	20%	\$ 0	\$ 1	\$ 4	\$ 2.068	\$ 4.546	\$ 18.469	\$ 2.068	\$ 4.546	\$ 18.469	\$ 2.068	\$ 4.546	\$ 18.469
Total													\$ 1.272.401	\$ 1.708.131	\$ 2.284.378	\$ 1.272.401	\$ 1.708.131	\$ 2.284.378	\$ 1.272.401	\$ 1.708.131	\$ 2.284.378

Costos de los eventos adversos

Costeo del evento: Elevación de las transaminasas (cuando es de grado 3 y 4) -inmunorelacionado											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Estancia hospitalaria	Internación complejidad alta habitación bipersonal	S11302	Días	9	100%	\$ 153.308	\$ 360.656	\$ 742.597	\$ 1.303.119	\$ 3.065.574	\$ 6.312.077
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	9	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 220.954	\$ 271.958	\$ 382.451
	Consulta de primera vez por especialista en gastroenterología	890246	N°	2	100%	\$ 21.810	\$ 21.810	\$ 22.277	\$ 43.620	\$ 43.620	\$ 44.553
	Consulta de control o seguimiento por especialista en oncología	890378	N°	2	100%	\$ 37.485	\$ 50.686	\$ 107.099	\$ 74.969	\$ 101.371	\$ 214.197
Exámenes, pruebas y procedimientos	Biopsia de riñón vía percutánea	552603	N°	1	100%	\$ 196.185	\$ 342.975	\$ 683.427	\$ 196.185	\$ 342.975	\$ 683.427
Medicamentos	Metilprednisolona (solución inyectable)	H02AB04	mg	660	50%	\$ 1,7	\$ 2,1	\$ 2,8	\$ 572	\$ 696	\$ 921
	Metilprednisolona (oral)	H02AB04	mg	320	50%	\$ 180,0	\$ 225,1	\$ 287,3	\$ 28.801	\$ 36.020	\$ 45.974
	Prednisolona (liquida oral)	H02AB06	mg	260	50%	\$ 239,2	\$ 250,3	\$ 352,9	\$ 31.100	\$ 32.536	\$ 45.873
	Prednisolona (solida oral)	H02AB07	mg	260	50%	\$ 5,3	\$ 5,9	\$ 8,4	\$ 689	\$ 769	\$ 1.090
	Azatioprina	L04AX01	mg	1800	100%	\$ 7,5	\$ 8,2	\$ 25,8	\$ 13.472	\$ 14.784	\$ 46.365
	Ácido micofenólico (Micofenolato de mofetilo)	L04AA06	mg	36000	30%	\$ 5,2	\$ 5,8	\$ 7,1	\$ 55.666	\$ 62.885	\$ 77.006
	Ácido micofenólico (Micofenolato de sodio)	L04AA06	mg	25920	30%	\$ 11,1	\$ 11,1	\$ 11,1	\$ 86.157	\$ 86.225	\$ 86.423
Total									\$ 2.055.304	\$ 4.059.415	\$ 7.940.357

Costeo del evento: Aumento niveles de lipasa -pancreatitis (cuando es de grado 3 y 4) -inmunorelacionado											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Estancia hospitalaria	Internación complejidad alta habitación bipersonal	S11302	Días	7	100%	\$ 153.308	\$ 360.656	\$ 742.597	\$ 1.073.156	\$ 2.524.590	\$ 5.198.181
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
	Consulta de primera vez por especialista en gastroenterología	890246	N°	2	100%	\$ 21.810	\$ 21.810	\$ 22.277	\$ 43.620	\$ 43.620	\$ 44.553
Medicamentos	Metilprednisolona (solución inyectable)	H02AB04	mg	660	50%	\$ 1,7	\$ 2,1	\$ 2,8	\$ 572	\$ 696	\$ 921
	Metilprednisolona (oral)	H02AB04	mg	320	50%	\$ 180,0	\$ 225,1	\$ 287,3	\$ 28.801	\$ 36.020	\$ 45.974
	Prednisolona (liquida oral)	H02AB06	mg	260	50%	\$ 239,2	\$ 250,3	\$ 352,9	\$ 31.100	\$ 32.536	\$ 45.873
	Prednisolona (solida oral)	H02AB07	mg	260	50%	\$ 5,3	\$ 5,9	\$ 8,4	\$ 689	\$ 769	\$ 1.090
Total									\$ 1.255.922	\$ 2.734.218	\$ 5.471.575

Costeo del evento: Anemia (cuando es de grado 3 y 4) - Derivado de inhibidor tirosin kinasa											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Estancia hospitalaria	Internación complejidad alta habitación bipersonal	S11302	Días	2	100%	\$ 153.308	\$ 360.656	\$ 742.597	\$ 306.616	\$ 721.312	\$ 1.485.195
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
Exámenes, pruebas y procedimientos	Transfusión de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos	912002	N°	2	100%	\$ 29.342	\$ 38.091	\$ 67.294	\$ 58.684	\$ 76.181	\$ 134.588
Medicamentos	Eritroproyentina	B03XA01	mg	120000	100%	\$ 0,15	\$ 0,16	\$ 0,16	\$ 18.069	\$ 18.782	\$ 19.211
Total									\$ 461.353	\$ 912.260	\$ 1.773.976

Costeo del evento: Diarrea-colitis (cuando es de grado 3 y 4) - inmunorelacionado											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Estancia hospitalaria	Internación complejidad alta habitación bipersonal	S11302	Días	4	100%	\$ 153.308	\$ 360.656	\$ 742.597	\$ 613.232	\$ 1.442.623	\$ 2.970.389
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
	Consulta de control o seguimiento por especialista en oncología	890378	N°	2	100%	\$ 37.485	\$ 50.686	\$ 107.099	\$ 74.969	\$ 101.371	\$ 214.197
	Consulta de primera vez por especialista en gastroenterología	890246	N°	2	100%	\$ 21.810	\$ 21.810	\$ 22.277	\$ 43.620	\$ 43.620	\$ 44.553
Procedimientos	Colonoscopia total con o sin biopsia	452305	N°	1	100%	\$ 229.257	\$ 266.719	\$ 329.242	\$ 229.257	\$ 266.719	\$ 329.242
	Estudio de coloración básica en biopsia	898101	N°	1	50%	\$ 28.135	\$ 34.951	\$ 48.409	\$ 14.068	\$ 17.475	\$ 24.204
Medicamentos	Metilprednisolona (solución inyectable)	H02AB04	mg	660	50%	\$ 1,7	\$ 2,1	\$ 2,8	\$ 572	\$ 696	\$ 921
	Metilprednisolona (oral)	H02AB04	mg	320	50%	\$ 180,0	\$ 225,1	\$ 287,3	\$ 28.801	\$ 36.020	\$ 45.974
	Prednisolona (liquida oral)	H02AB06	mg	260	50%	\$ 239,2	\$ 250,3	\$ 352,9	\$ 31.100	\$ 32.536	\$ 45.873
	Prednisolona (solida oral)	H02AB07	mg	260	50%	\$ 5,3	\$ 5,9	\$ 8,4	\$ 689	\$ 769	\$ 1.090
	Infliximab	L04AA12	mg/kg	1092	60%	\$ 7.548,6	\$ 7.879,8	\$ 10.502,8	\$ 4.946.498	\$ 5.163.548	\$ 6.882.381
Total									\$ 6.060.790	\$ 7.201.364	\$ 10.693.807

Costeo del evento: Neumonitis (cuando es de grado 3 y 4) - inmunorelacionado											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Estancia hospitalaria	Internación complejidad alta habitación bipersonal	S11302	Días	7	100%	\$ 153.308	\$ 360.656	\$ 742.597	\$ 1.073.156	\$ 2.524.590	\$ 5.198.181
	Internación en unidad de cuidados intensivos adulto	S12103	Días	3	50%	\$ 908.917	\$ 1.940.992	\$ 4.151.597	\$ 1.363.375	\$ 2.911.488	\$ 6.227.396

Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
	Consulta de primera vez por especialista en neumología	890271	N°	2	100%	\$ 28.917	\$ 38.234	\$ 45.415	\$ 57.833	\$ 76.468	\$ 90.830
Procedimientos	Broncoscopia	332202	N°	1	100%	\$ 292.298	\$ 398.975	\$ 765.649	\$ 292.298	\$ 398.975	\$ 765.649
Medicamentos	Metilprednisolona (solución inyectable)	H02AB04	mg	660	50%	\$ 1,7	\$ 2,1	\$ 2,8	\$ 572	\$ 696	\$ 921
	Metilprednisolona (oral)	H02AB04	mg	320	50%	\$ 180,0	\$ 225,1	\$ 287,3	\$ 28.801	\$ 36.020	\$ 45.974
	Prednisolona (liquida oral)	H02AB06	mg	260	50%	\$ 239,2	\$ 250,3	\$ 352,9	\$ 31.100	\$ 32.536	\$ 45.873
	Prednisolona (solida oral)	H02AB07	mg	260	50%	\$ 5,3	\$ 5,9	\$ 8,4	\$ 689	\$ 769	\$ 1.090
	Levofloxacin	J01MA12	mg	6000	100%	\$ 27,4	\$ 28,1	\$ 28,8	\$ 164.214	\$ 168.706	\$ 172.691
	Piperacilina/Tazobactam	J01CR05	mg	96000	100%	\$ 1,7	\$ 2,0	\$ 2,6	\$ 161.537	\$ 193.564	\$ 247.210
	Meropenem	J01DH02	mg	16000	100%	\$ 8,7	\$ 10,4	\$ 12,9	\$ 139.895	\$ 165.986	\$ 205.984
Total									\$ 3.391.454	\$ 6.605.784	\$ 13.136.782

Costeo del evento: Hipertensión (cuando es de grado 3 y 4) - Derivado de inhibidor tirosin kinasa											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Estancia hospitalaria	Internación complejidad alta habitación bipersonal	S11302	Días	2	100%	\$ 153.308	\$ 360.656	\$ 742.597	\$ 306.616	\$ 721.312	\$ 1.485.195
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
	Amlodipino	C08CA01	mg	2190	100%	\$ 2,6	\$ 3,6	\$ 5,2	\$ 5.796	\$ 7.848	\$ 11.345
Medicamentos	Captopril	C09AA01	mg	27375	100%	\$ 0,8	\$ 0,9	\$ 1,2	\$ 22.481	\$ 25.168	\$ 32.391
	Furosemida	C03CA01	mg	29200	100%	\$ 0,4	\$ 0,5	\$ 0,7	\$ 12.354	\$ 13.792	\$ 20.455
	Hidroclorotiazida	C03AA03	mg	9125	100%	\$ 0,4	\$ 0,4	\$ 0,6	\$ 3.642	\$ 4.049	\$ 5.465
	Losartán	C09CA01	mg	27375	100%	\$ 0,4	\$ 0,5	\$ 0,7	\$ 11.750	\$ 14.257	\$ 20.316
	Nifedipino	C08CA05	mg	14600	100%	\$ 3,1	\$ 3,5	\$ 4,4	\$ 45.289	\$ 51.137	\$ 64.090
Total									\$ 485.913	\$ 933.548	\$ 1.774.239

Costeo del evento: Síndrome mano-pie (cuando es de grado 3 y 4) - Derivado de inhibidor tirosin quinasa											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consulta	Consulta de primera vez por especialista en dermatología	890242	N°	1	100%	\$ 20.368	\$ 21.226	\$ 30.413	\$ 20.368	\$ 21.226	\$ 30.413
Medicamentos	Clobetasol (Tópicas líquidas)	D07AD01	g	0,08	25%	\$ 522.025	\$ 703.085	\$ 1.093.119	\$ 9.788	\$ 13.183	\$ 20.496
	Clobetasol (Tópicas semisólidas)	D07AD02	g	0,08	25%	\$ 395.822	\$ 529.419	\$ 824.777	\$ 7.422	\$ 9.927	\$ 15.465
	Betametasona (Tópicas semisólidas)	D07AC01	g	1,13	50%	\$ 81.411	\$ 92.906	\$ 125.015	\$ 45.794	\$ 52.260	\$ 70.321
Total									\$ 30.156	\$ 34.409	\$ 50.909

Costeo del evento: Nefrotoxicidad (cuando es de grado 3 y 4) - inmunorelacionado											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
	Consulta de primera vez por especialista en nefrología	890268	N°	1	100%	\$ 22.491	\$ 45.517	\$ 70.501	\$ 22.491	\$ 45.517	\$ 70.501
Exámenes, pruebas y procedimientos	Biopsia de riñón vía percutánea	552603	N°	1	100%	\$ 196.185	\$ 342.975	\$ 683.427	\$ 196.185	\$ 342.975	\$ 683.427
Medicamentos	Metilprednisolona (solución inyectable)	H02AB04	mg	660	50%	\$ 1,7	\$ 2,1	\$ 2,8	\$ 572	\$ 696	\$ 921
	Metilprednisolona (oral)	H02AB04	mg	320	50%	\$ 180,0	\$ 225,1	\$ 287,3	\$ 28.801	\$ 36.020	\$ 45.974
	Prednisolona (liquida oral)	H02AB06	mg	260	50%	\$ 239,2	\$ 250,3	\$ 352,9	\$ 31.100	\$ 32.536	\$ 45.873
	Prednisolona (solida oral)	H02AB07	mg	260	50%	\$ 5,3	\$ 5,9	\$ 8,4	\$ 689	\$ 769	\$ 1.090
Total									\$ 357.822	\$ 554.499	\$ 982.768

Costeo del evento: Neutropenia (cuando es de grado 3 y 4) - inmunorelacionado											
Tipo	Nombre CUPS/ATC	CUPS/ATC	Unidad de medida	Número de unidades	Frec. (%)	Costo unitario mínimo	Costo unitario medio	Costo unitario máximo	Costo total mínimo	Costo total medio	Costo total máximo
Consultas	Interconsulta por especialista en medicina interna	890466	N°	3	100%	\$ 25.995	\$ 31.995	\$ 44.994	\$ 77.984	\$ 95.985	\$ 134.983
Medicamentos	Filgrastim	L03AA02	mg	1092	100%	\$ 124,8	\$ 124,8	\$ 124,8	\$ 136.250	\$ 136.250	\$ 136.250
Total									\$ 214.234	\$ 232.235	\$ 271.233

Anexo 16. Informe del proceso de participación

1. Introducción

“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen” (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método que cuentan con la formación y trayectoria suficiente y adecuadamente soportada para ser reconocidos como conocedores en profundidad y quien no hace parte del grupo desarrollador (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

2. Objetivo

Facilitar el desarrollo del panel de expertos, como un mecanismo de participación en el proceso de elaboración del estudio sobre posicionamiento terapéutico de la condición: Tratamiento farmacológico del carcinoma avanzado de células claras no resecable.

3. Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

3.1. Identificación de actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
- Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
- Sociedad Colombiana de Urología

Con esta identificación de sociedades y asociaciones, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación activa en el proceso, así como la búsqueda paralela de expertos individuales, para lograr tener una participación adecuada. En el transcurso del estudio, se identificó que no era relevante la participación de la Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica, por lo que no fue invitada a los paneles. En el mismo sentido, a partir del segundo panel, se decidió invitar al Instituto Nacional de Cancerología, para poder tener una mejor participación en el proceso.

A continuación se presenta la trazabilidad de la participación de los delegados de las sociedades convocadas:

Tabla 1. Actores invitados y asistentes como expertos del Grupo Desarrollador.

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Ray Manneh Kopp	Médico cirujano y oncólogo clínico, con posgrado en ciencias biomédicas

Posterior a la conformación del grupo desarrollador, se procedió con el primer panel de expertos: los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la primera sesión de panel el día 16 de julio de 2020 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Google Meet. A continuación, se presenta la tabla de trazabilidad.

Tabla 2. Trazabilidad asociaciones y delegados asistentes al primer panel.

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil	Participa Sí / No
1	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Álvaro García García	Médico cirujano internista y nefrólogo	Sí
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Diego Emilio Lopera Cortés	Médico cirujano. Hematólogo y Oncólogo Clínico	Sí
3		Ray Manneh Kopp	Médico cirujano. Oncólogo Clínico, con posgrado en ciencias biomédicas	Sí
4	Sociedad Colombiana de Urología	Nicolás Villareal	Médico, urólogo y oncólogo	Sí
5	Profesionales Expertos	Danilo Armando Citarella Otero	Médico, urólogo y oncólogo	Sí

Fuente: IETS, 2020

Luego de esta primera sesión de panel en la que se dio inicio al estudio de posicionamiento terapéutico, los delegados de las sociedades científicas convocadas participaron en la segunda sesión de panel que se realizó el día 26 de octubre de 2020 a las 6:00 PM. El panel se llevó a cabo por la plataforma de Microsoft Teams. En este panel se presentó:

- Información de efectividad y seguridad.
- Información de costos.
- Modelo y resultados de la evaluación económica.
- Posicionamiento de los distintos grupos de posicionamiento.

A continuación se presenta la trazabilidad de la participación de los delegados de las sociedades convocadas, que incluye la delegación del Instituto Nacional de Cancerología:

Tabla 3. Trazabilidad asociaciones y delegados asistentes al segundo panel.

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil	Participa Sí / No
1	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Álvaro García García	Médico cirujano internista y nefrólogo	Sí
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Diego Emilio Lopera Cortés	Médico cirujano. Hematólogo y Oncólogo Clínico	Sí
3		Ray Manneh Kopp	Médico cirujano. Oncólogo Clínico, con posgrado en ciencias biomédicas	Sí
4	Sociedad Colombiana de Urología	Nicolás Villareal	Médico cirujano, urólogo y oncólogo	No
5	Profesionales Expertos	Danilo Armando Citarella Otero	Médico cirujano, urólogo y oncólogo	Sí
6	Instituto Nacional de Cancerología	Germán Fabián Godoy	Médico cirujano, urólogo y oncólogo	No
7		Juan Andrés Rubiano Niño	Médico cirujano e internista. Especialista en Oncología clínica	Sí
8		Marino Cabrera	Médico cirujano, urólogo y oncólogo. Especialista en docencia universitaria	Sí

Fuente: IETS, 2020

En el panel final, realizado el día 11 de noviembre a las 6:00 PM, se realizó el ejercicio de posicionamiento para cada uno de los escenarios planteados en el estudio. Este panel se desarrolló por la plataforma Zoom. En la siguiente tabla se puede observar la trazabilidad de la participación de los delegados de las sociedades científicas:

Tabla 4. Trazabilidad asociaciones y delegados asistentes al tercer y último panel

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil	Participa Sí / No
1	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Álvaro García García	Médico cirujano internista y nefrólogo	Sí

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil	Participa Sí / No
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Diego Emilio Lopera Cortés	Médico cirujano. Hematólogo y Oncólogo Clínico	Sí
3		Ray Manneh Kopp	Médico cirujano. Oncólogo Clínico, con posgrado en ciencias biomédicas	Sí
4	Sociedad Colombiana de Urología	Nicolás Villareal	Médico cirujano, urólogo y oncólogo	No
5	Profesionales Expertos	Danilo Armando Citarella Otero	Médico cirujano, urólogo y oncólogo	Sí
6	Instituto Nacional de Cancerología	Germán Fabián Godoy	Médico cirujano, urólogo y oncólogo	Sí
7		Juan Andrés Rubiano Niño	Médico cirujano e internista. Especialista en Oncología clínica	No
8		Marino Cabrera	Médico cirujano, urólogo y oncólogo. Especialista en docencia universitaria	Sí

Fuente: IETS, 2020

4. Aplicación de la política de transparencia del IETS

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación se detallan las categorías de participación:

Tabla 5. Categorías de participación.

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019

La siguiente tabla relaciona el aval de participación emitido por el Comité de Conflictos, a los delegados de las sociedades científicas:

Tabla 6. Aval de participación del Comité de Conflictos.

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Aval de participación
1	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Álvaro García García	Categoría A
2	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Diego Emilio Lopera Cortés	Categoría A
3		Ray Manneh Kopp	Categoría A
4	Sociedad Colombiana de Urología	Nicolás Villareal	Categoría A
5	Profesionales Expertos	Danilo Armando Citarella Otero	Categoría A
6	Instituto Nacional de Cancerología	Germán Fabián Godoy	Categoría A
7		Juan Andrés Rubiano Niño	Categoría A
8		Marino Cabrera	Categoría A

Fuente: IETS, 2020

Vale destacar, además, que en cada sesión de panel, los delegados y delegadas declararon de viva voz sus intereses con respecto al objeto del estudio. Esto, como una medida complementaria de gestión de conflictos de intereses.

5. Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud. 2017.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N. SU. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Heal Care*. 2016;32(3):131–9.
4. Lorena Mesa; Kelly Estrada. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Title. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2020.



www.minsalud.gov.co
Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia
[@MinSaludCol](https://twitter.com/MinSaludCol)



www.iets.org.co
Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia
(+571) 3770100
contacto@iets.org.co
[@ietscolombia](https://twitter.com/@ietscolombia)
[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)