



COSTO EFECTIVIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO (ANTI-PD1/ANTI-CTLA4) Y TERAPIAS DIRIGIDAS (BRAFI/MEKI) EN EL TRATAMIENTO DE MELANOMA CUTÁNEO AVANZADO

Evaluación económica

Costo efectividad de la utilización de inhibidores de puntos de control inmunitario (Anti-PD1/Anti-CTLA4) y terapias dirigidas (BRAFI/MEKI) en el tratamiento de melanoma cutáneo avanzado / Santiago Pesci, Johana Caldano, Carolina Gabay, Celeste Díaz.... [et al.]. - 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2019. Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-79-3

1. Medicina. 2. Cáncer. 3. Neoplasias Pulmonares. I. Pesci, Santiago Andrés
CDD 614.5999

Instituto Nacional del Cáncer Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781 • Piso 10
Ciudad Autónoma de Buenos Aires • Bs. As.
Argentina
www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.

Fecha última revisión del documento: Mayo 2019
Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

ISBN 978-987-3945-79-3



AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Directora de Administración

Lic. Nahir Elyeche

Coordinadora de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INC

Dra. Celeste Díaz

Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INC

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

Consultor Externo

Dr. Augusto Ferreyra Camacho

AUTORES

Dra. Johana Caldano
Dra. María Celeste Díaz
Dra. Carolina Gabay
Lic. Santiago Pesci

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todas las personas e instituciones que hicieron posible la realización de esta evaluación económica.

A la Dra. Silvia Augusto, Directora del Banco de Drogas del Ministerio de Salud de La Nación, y a la Dra. María Viniegra, Directora del Banco de Drogas de La Provincia de Buenos Aires, por el asesoramiento técnico y puesta a disposición de licitaciones públicas de compras de medicamentos de alto costo.

Esta evaluación económica (EE) fue realizada bajo un cuidadoso análisis de la evidencia disponible a la fecha y tiene el objetivo de brindar asesoramiento para hacedores y/o decisores de políticas públicas.

Toda la información incluida en el documento es de simple asesoramiento, pero no resulta vinculante para organizaciones públicas o privadas, organismos de la seguridad social y/o agentes de financiamiento. El Instituto Nacional del Cáncer no responde por el uso que se le dé a este documento cuando no sea el de asesoramiento.

Esta evaluación, de ninguna manera reemplaza el juicio clínico de médicas y médicos ante cada paciente en particular, ni resulta vinculante en la toma de decisiones para el tratamiento o para la consulta tanto de pacientes o como de sus familiares. Finalmente, tampoco no resulta vinculante en la toma de decisiones de las instituciones.

ÍNDICE

Introducción	6
Tabla 1. Resumen del Modelo utilizado en la Evaluación Económica	7
Consideraciones clínicas	8
Metodología	9
Costos	13
Análisis de sensibilidad	14
Resultados	15
Discusión.....	22
Bibliografía.....	24

Introducción

El melanoma cutáneo es un tumor maligno que se origina en los melanocitos de la piel (células que producen el pigmento melanina responsable de la coloración de la piel) y representa el cáncer de piel más agresivo.

Según estimaciones del Observatorio Global del Cáncer (IARC) (International Agency for Research on Cancer, 2018) para la República Argentina, en el año 2018 se registraron 1703 nuevos casos de personas con diagnóstico de melanoma cutáneo, lo que implica 1,32% de todos los nuevos casos de tumores en el país y una tasa de incidencia ajustada por edad del 2,9 % cada 100.000 habitantes, mientras que, en el mismo año, fallecieron 592 personas por esta patología representando el 0,86 % de las muertes por tumores malignos y una tasa de mortalidad ajustada por edad del 0,94 % cada 100.000 habitantes. A nivel mundial y nacional, su incidencia se encuentra en aumento, siendo los factores ambientales algunos de sus posibles determinantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima un aumento del 45 % de nuevos casos en 20 años para la República Argentina (International Agency for Research on Cancer, 2018).

La expectativa de vida depende del estadio al momento del diagnóstico. El melanoma con diagnóstico en estadios tempranos - 84 % del total de casos – se considera una enfermedad curable y la cirugía continúa siendo el tratamiento angular. La tasa de supervivencia global a 5 años es del 90% en tumores con espesor de Breslow menores a 0,1 mm, pero en estadios III - 9 % del total de casos - la tasa de supervivencia varía entre un 20% a un 70 %.

El melanoma cutáneo en estadio metastásico - 4 % del total de casos – continúa siendo una enfermedad incurable, donde los objetivos del tratamiento apuntan a prolongar la supervivencia global (SVG) y mejorar la calidad de vida. La tasa de supervivencia a los 5 años en enfermedad metastásica se encuentra entre el 15 al 20% y solo un 10% de los pacientes son considerados largos sobrevividores.

El escenario de tratamientos disponibles para el melanoma metastásico se modificó con la aprobación, por parte de agencias reguladora como la FDA, EMA y, en nuestro país, ANMAT, de inhibidores de punto de control inmunes y terapias dirigidas con resultados prometedores en desenlaces críticos, como supervivencia global y supervivencia libre de progresión (SLP), pero acompañados con nuevos espectros de complicaciones por eventos adversos e incrementos significativos en los costos globales del tratamiento.

El objetivo del presente estudio es evaluar la relación de costo efectividad de las nuevas clases de fármacos, anticuerpos monoclonales (anti-CTLA₄ y anti-PD₁) y terapia dirigida contra las proteínas BRAF y MEK, en el tratamiento del melanoma cutáneo avanzado desde la perspectiva de tercer pagador en el subsistema público de salud de Argentina.

Tabla 1. Resumen del Modelo utilizado en la Evaluación Económica

Intervención e indicación	Cohorte hipotética de pacientes
Inhibidores PDL ₁ /CTLA ₄ y terapia dirigidas contra proteínas BRAF/MEK. Ambas clases de fármacos en monoterapia y/o combinación en el tratamiento del melanoma cutáneo metastásico.	Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo metastásico, promedio de edad de 60 años y ambos sexos. Se realizan análisis independientes para cada tipo de población: BRAF mutado y BRAF no mutado.
Tipo de Análisis	Costo Efectividad /Costo Utilidad.
Tipo de Modelo	Modelo de Markov de Supervivencia.
Estrategias comparadas	<p>Población General (independientemente de mutación BRAF): Nivolumab (240 mg cada 2 semanas), Nivolumab (1 mg/kg y 240 mg cada 2 semanas) + Ipilimumab (3 mg/kg 4 dosis), Ipilimumab (3 mg/kg cada 2 semanas), Dacarbazina (850 mg/m² c/21 días), Pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas).</p> <p>Población BRAF mutada: Dabrafenib (150 mg dos veces al día) monoterapia, Dabrafenib (150 mg dos veces al día) más Trametinib (2 mg / día) y Dacarbazina (850 mg/m² c/21 días).</p> <p>Las conclusiones se hacen extensibles a Vemurafenib y Cobemetinib.</p>
Horizonte temporal	10 años, ciclos mensuales
Perspectiva	Sistema Público de Salud
Costos	Se incluyen sólo costos de adquisición de drogas para el Banco de Drogas de la Nación y la Provincia de Buenos Aires. Se estiman descuentos esperados sobre PVP. Los resultados calculan en USD y se utiliza una tasa de descuento del 3% en el caso base.
Estructura del Modelo	Modelo de Markov con 4 estados: enfermedad estable, progresión de la enfermedad, cuidados paliativos y muerte.
Fuente de parámetros claves	Las probabilidades de transición y utilidades de los estados de salud derivan de los ensayos clínicos CheckMate 066, Check Mate 067 y Combi –d. Adicionalmente, se utilizan los datos publicados en (Schadendorf, D, et al., 2015) para estimar las tasas de riesgo a largo plazo. Las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global se estimaron mediante distribuciones log-logistic. Las tasas de mortalidad por otras causas se derivan de las estadísticas vitales del Ministerio de Salud. En inmunoterapia se realiza un análisis de subgrupo según mutación BRAF.

Consideraciones clínicas

La presente evaluación económica se basa en la revisión sistemática de la evidencia, disponible en la guía "Terapias de Alto Costo en Melanoma Cutáneo Metastásico" del Instituto Nacional del Cáncer (Caldano, Gabay, Pesci, & Diaz, 2019). A continuación, se resumen los principales ensayos clínicos aleatorizados (ECA) utilizados en el modelo de decisión.

El ensayo clínico de fase III, multicéntrico y doble ciego CheckMate-066 (Robert, C, et al., 2015) evaluó la eficacia de la utilización de Nivolumab (n=210) en comparación con Dacarbazina (n= 208) en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo y ausencia de mutación en el gen BRAF y ECOG 0-1. Los resultados demostraron una reducción del riesgo de muerte del 58% (HR 0,42, IC del 95%: 0,25 – 0,73; p<0,001) y una reducción del riesgo de progresión del 57% (HR 0,43, IC del 95%: 0,34 – 0,56; p<0,001) en el grupo Nivolumab, en comparación con el grupo Dacarbazina. La incidencia de eventos adversos de cualquier grado fue similar en ambos grupos, pero específicamente los relacionados con el tratamiento de eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 se informaron con menos frecuencia en el grupo de Nivolumab que en el grupo de Dacarbazina (11,7% frente a 17,6%).

Posteriormente, el estudio de fase III CheckMate-067 (Larkin, J, et al., 2015) (Wolchok, JD, et al., 2017) con diseño multicéntrico, internacional y doble ciego, comparó Nivolumab (n=316), Ipilimumab (n=315) y Nivolumab en combinación con Ipilimumab (n=314) en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo independientemente del status de mutación BRAF. En este estudio, la mediana de SVG en el grupo tratado con Nivolumab fue de 37,6 meses (IC del 95%: 29,1 –na), mientras que en el grupo tratado con Ipilimumab fue de 19,9 meses (IC del 95%: 16,9 a 24,6) y en el grupo de combinación no se alcanzó el número de eventos necesarios. La razón de riesgo de muerte con Nivolumab más Ipilimumab versus Ipilimumab fue de 0,55 (IC del 95%: 0,45 a 0,69; p<0,001) y la de Nivolumab versus Ipilimumab fue de 0,65 (IC del 95%: 0,53 a 0,80; p< 0,001). Respecto a la SLP, la mediana fue de 6,9 meses (IC del 95%: 5,1 a 9,7) para los pacientes tratados con Nivolumab, 11,5 meses (IC del 95%: 8,7 a 19,3) para los pacientes tratados con Nivolumab más Ipilimumab y 2,9 meses (IC del 95%: 2,8 a 3,2) en el grupo de pacientes tratados con Ipilimumab. El HR de progresión en el grupo Nivolumab versus Ipilimumab fue de 0,55 (IC del 95 %: 0,45 a 0,66) y del tratamiento combinado versus Ipilimumab fue de 0,43 (IC del 95 %: 0,35 a 0,52). Así mismo la toxicidad fue menor en el grupo Nivolumab, los efectos adversos grado 3-4 ocurrieron en el 59% de los pacientes tratados con el esquema combinado, en el 28% del grupo Ipilimumab y en el 21% del grupo Nivolumab.

Adicionalmente, el estudio Keynote -006 (Schachter J et., 2017) (Robert C et al, 2015;25) con diseño aleatorizado, internacional, abierto, fase III, evaluó Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas (n= 279), cada 3 semanas (n= 278) e Ipilimumab (n=278) en pacientes con melanoma

avanzado con o sin mutación del BRAF, que no habían recibido previamente Ipilimumab, pero si se permitía haber recibido 1 o 2 terapias previas. En la población total del estudio que incluía pacientes sin tratamiento previo (N=549) y progresados a una línea sistémica (N=284) se evidenció mejoría significativa en la SVG, la SLP y la tasa de respuesta objetiva (TRO) de Pembrolizumab comparado con Ipilimumab. Específicamente, en la población sin exposición a tratamiento previo se evidenció mejoría en la SVG (HR 0,58, IC del 95 %: 0,41 a 0,84) y en la SLP (HR 0,55, IC del 95%:0,42 a 0,72) de Pembrolizumab, comparado con Ipilimumab según lo descrito en la publicación de Robert C y col 2015.

En la población con BRAF mutado, dos ECA de fase III con moderada calidad de evidencia y un total de 925 pacientes (Hauschild A et al. , 2012), (Hauschild A et al., 2013), (Hauschild A et al., 2012), (McArthur GA et al., 2014), (Chapman PB et al., 2011), (Chapman PB et al., 2017), se demostró superioridad de los inhibidores del BRAF (BRAFi) en comparación con Dacarbazina en términos de SVG (HR 0,40, IC 95 %: 0,28 a 0,55) y SLP (HR 0,27, IC 95 %: 0,21 a 0,34), pero a expensas de una mayor toxicidad (RR 1,82, IC 95 %: 1,57 a 2,11).

Los inhibidores MEK (Mequí), comparados con quimioterapia, se asociaron con aumento en la SVG (HR 0,54, IC del 95 %: 0,32 a 0,91) y de la SLP (HR 0,42, IC del 95 %: 0,29 a 0,61) en un ECA fase III (Flaherty KT et al., 2012) abierto, con un total de 322 pacientes. La proporción de pacientes con eventos adversos graves fue similar en ambas ramas (RR 1,28, IC del 95 %: 0,80 a 2,05).

Por último, la combinación de BRAFi MEKi proviene de 3 ECA de fase III, con un total de 1622 participantes y calidad de evidencia alta (Long, GV, et al., 2014), (Long, GV, et al., 2015), (Long, GV, et al., 2016) y (Robert C et al., 2015). Esta estuvo asociada a una mayor SVG (HR 0,69, IC del 95 %: 0,58 a 0,82) y SLP (HR 0,61, IC 95 %: 0,53 a 0,69), cuando se comparó con el grupo de BRAFi monoterapia en primera línea. En cuanto a toxicidad, el uso de la terapia combinada se relacionó a un daño en 30 cada 1000 en comparación con la monoterapia (RR 0,96, IC del 95 %: 0,87 a 1,06).

Metodología

Se procedió a diseñar un modelo de Markov con tres estados de salud (figura 1) que simulan el tiempo hasta la progresión del tumor en cada línea de tratamiento y el tiempo hasta la muerte en una cohorte hipotética de pacientes.

La cohorte hipotética de pacientes estuvo conformada por pacientes con características basales similares a los observados en los ensayos clínicos, que transitaron por los distintos estados de salud durante ciclos mensuales en un horizonte temporal de diez años.

Los escenarios de tratamiento se definieron mediante consenso del panel de participantes en el marco metodológico de la guía de “Terapias de Alto Costo en Melanoma Cutáneo Metastásico” del Instituto Nacional del Cáncer (Caldano, Gabay, Pesci, & Diaz, 2019):

A. Población General (independientemente de la mutación BRAF):

- Nivolumab monoterapia a una dosis de 240 mg cada 2 semanas.
- Nivolumab a una dosis de 1 mg por kilogramo de peso corporal, más Ipilimumab a una dosis de 3 mg por kilogramo cada 3 semanas, durante cuatro dosis seguidas de Nivolumab a una dosis de 240 mg monoterapia cada 2 semanas.
- Pembrolizumab monoterapia a una dosis de 200 mg cada 3 semanas.
- Ipilimumab a una dosis de 3 mg por kilogramo cada 3 semanas durante cuatro dosis.
- Dacarbazina a una dosis de 850 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas.

B. Población BRAF mutada (cuando la inmunoterapia no es una alternativa):

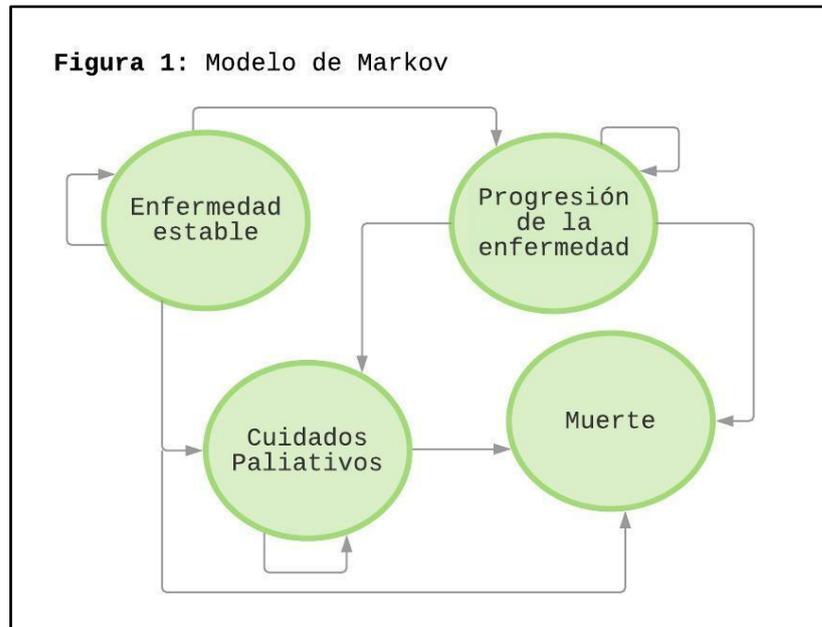
- Dabrafenib monoterapia a una dosis de 150 mg dos veces al día.
- Dabrafenib a una dosis de 150 mg dos veces al día más Trametinib a una dosis de 2 mg por día.
- Dacarbazina a una dosis de 850 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas.

En el tratamiento con inmunoterapia se realizaron análisis de subgrupo de pacientes, según estado de mutación BRAF.

Los beneficios en salud se midieron en términos de años de vida ganados y años de vida ajustados por calidad (AVAC), mientras que los costos fueron calculados en dólares estadounidenses según el tipo de cambio para el primer trimestre del año 2019.

Las estrategias se compararon mediante la razón de costo efectividad incremental (RCEI), que mide el costo medio incremental por unidad de efectividad adicional de una alternativa respecto a su comparador.

$$RCE_j = \frac{\text{Costo}_j - \text{Costo}_i}{\text{Efectividad}_j - \text{Efectividad}_i}$$



Las probabilidades de transición en cada ciclo del modelo, se calcularon utilizando los datos de las gráficas de las curvas de Kaplan-Meier para cada población, publicadas en los ensayos clínicos aleatorizados fase III CheckMate 066 (Robert, C, et al., 2015), CheckMate067 (Larkin, J, et al., 2015), (Wolchok, JD, et al., 2017), (Schadendorf, D, et al., 2017) y Combi-d (Long, GV, et al., 2014), (Long, GV, et al., 2015), (Long, GV, et al., 2016), que se extrajeron mediante el uso de una herramienta de digitalización gráfica validada (Rohatgi, 2019) y la estimación de curvas paramétricas recomendadas en la literatura (OuwensM. , Philipsa Z. & Jansenb J., 2010) (Tappenden P.,et al., 2006). Las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global se estimaron mediante distribuciones log-logistic.

Tabla 1. Población BRAF no Mutada	SLP	SVG
Nivolumab + Ipilimumab	$S(t)_i \sim L_{log}(0.021; 1.302)$	$S(t)_i \sim L_{log}(0.062; 0.7561)$
Nivolumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.031; 1.387)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.053; 0.8325)$
Ipilimumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.031; 1.387)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.043; 1.082)$
Dacarbazina	$S(t)_c \sim L_{log}(0.5423; 1.1574)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.053; 1.198)$

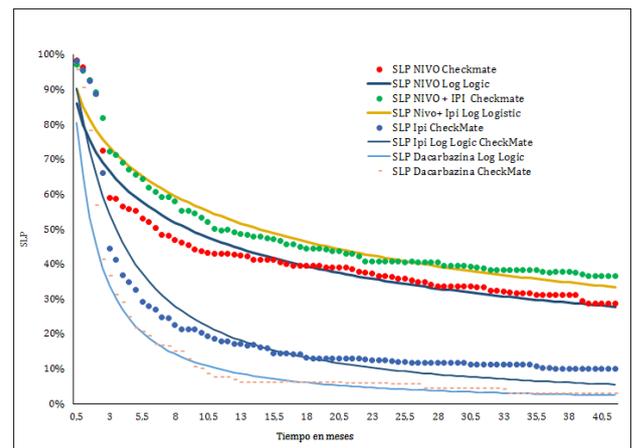
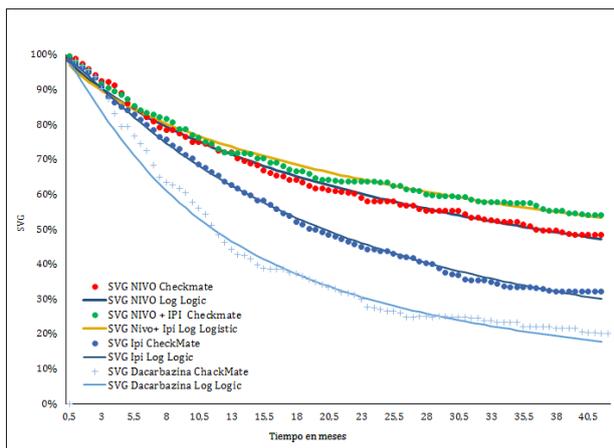
Log-Logistic (escala; forma)

Tabla 2. Población BRAF Mutada	SLP	SVG
Nivolumab + Ipilimumab	$S(t)_i \sim L_{log}(0.239; 0.5514)$	$S(t)_i \sim L_{log}(0.0272; 0.822)$
Nivolumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.406; 0.4677)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.016; 1.101)$
Ipilimumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.677; 0.7393)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.011; 1.400)$
Dabrafenib	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0519; 1.4317)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0218; 1.283)$
Dabrafenib + Tramatinib	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0619; 1.1498)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0313; 0.9378)$

Log-Logistic (escala; forma)

Las estimaciones resultaron consistentes con los datos de los ensayos clínicos, se obtuvieron tasas de riesgo que crecen hasta un máximo y luego decrecen para el largo plazo en el seguimiento. Si bien las curvas paramétricas lograron capturar la meseta en la SVG en los esquemas de inmunoterapia, la estimación a partir de resultados de ensayos clínicos y tiempo de seguimiento limitados puede derivar en beneficios a largo plazo incorrectos.

Por esta razón, se utilizó una metodología similar a otras evaluaciones económicas, que consiste en ajustar las distribuciones estimadas con datos de supervivencia a largo plazo (Schadendorf, D, et al., 2015). Este estudio, es el mayor análisis de supervivencia global en pacientes tratados con Ipilimumab y demostró una meseta en la curva de supervivencia a partir del tercer año de tratamiento, independiente de las terapias previas recibidas.



Adicionalmente, se realizó una comparación indirecta para determinar el hazard ratio en SVG y SLP de Nivolumab versus Pembrolizumab. Siguiendo el método de Bucher y utilizando los resultados de los ensayos clínicos Keynote 006 y CheckMate 67 (HR: 1,05 IC 95 % 0,79 – 1,42), se asumió igual efectividad entre ambas drogas.

De manera similar, se utilizaron los resultados de una comparación indirecta de Trametinib–Dabrafenib versus Cobimetinib–Vemurafenib publicada en el año 2016 (Galván-Banqueri, Ubago- Pérez, & Molina-López, 2016), que demostraron que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambas combinaciones en términos de supervivencia libre de progresión y respuesta tumoral. Es decir, que las conclusiones en cuanto a beneficios en salud para Trametinib y Dabrafenib se consideran extensibles a Vemurafenib y Cobimetinib.

Finalmente, la probabilidad de muerte por otras causas proviene del promedio de las tasas brutas de mortalidad en hombres y mujeres, para el período 2015-2017, según publicación de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (Ministerio de Salud y Desarrollo Social de La Nación , 2017).

Costos

En la evaluación económica se incluyeron únicamente los costos directos de los medicamentos utilizados en los diferentes esquemas terapéuticos del modelo. Los precios de adquisición se estimaron según la metodología propuesta por el Banco de Drogas del Ministerio de Salud de La Nación, que consiste en simular una tasa de descuento para el sector público de salud en función del número de oferentes y el precio de venta al público publicado por ANMAT.

Genérico	Presentación	PVP ANMAT ¹	Ofe – ² rentes	Precios ³ Línea Base	Precios ⁴ USD
Nivolumab 40 mg	Frasco Ampolla	\$ 38.392,53	1	\$18.820,55	USD 501,35
Ipilimumab 50 mg	Frasco Ampolla	\$188.947,28	1	\$92.624,60	USD 2.467,36
Dacarbazina 200 mg	Frasco Ampolla	\$1.329,30	2	\$449,72	USD 11,98
Dabrafenib 50 mg	Frasco por 28 unid.	\$63.486,10	1	\$31.121,77	USD 829,03
Trametinib 2 mg	Frasco por 30 unid.	\$198.118,69	1	\$97.120,55	USD 2.587,12
Pembrolizumab 100 mg	Frasco Ampolla	\$ 199.483,81	1	\$ 97.789,75	USD 2533,17
Vemurafenib	Blíster por 56 unid.	\$ 100.631,28	1	\$ 49.330,91	USD 1214,09

1) Promedio de precios de venta al público publicados en el VADEMÉCUM de ANMAT para el mes de Febrero/2019. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

2) Cantidad de oferentes para el genérico y presentación disponible en VADEMÉCUM ANMAT

3) Precio calculado según metodología del Banco de Drogas Oncológicas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

4) Equivalencias en dólares realizadas utilizando el promedio del tipo de cambio de referencia publicado por el Banco Central de la República Argentina para año 2019, disponible en: http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipos_de_cambios.asp

El tratamiento de primera línea con Nivolumab, Pembrolizumab, Dabrafenib y Trametinib continúa hasta progresión o toxicidad inaceptable con un límite máximo 2 años.

En el estado "progresión de la enfermedad", sólo se tuvieron en cuenta tratamientos de alto costo (Agentes anti-PD1, CTLA4, BRAFi y MEKi) y según la proporción de pacientes que se informaron en los ensayos clínicos CheckMate o66, CheckMate o67y Combi-d.

Las utilidades asociadas a cada estado de salud se obtuvieron de la evaluación de las tecnologías sanitarias del NICE para Nivolumab en combinación con Ipilimumab (ID 848), basadas en el formulario EQ-5D del ensayo CheckMate o67, e incluyen pérdidas de utilidad por progresión de la enfermedad y tratamientos con altos perfiles de toxicidad.

Tabla 4. Utilidades	Valor	Distribución
Intercepto	0.4259(0.3787, 0.4732)	$LogN(-0.85; 0,0568)$
Línea Base EQ-5D	0.4765 (0.4239, 0.5292)	$LogN(-0,74; 0,0566)$
Des-utilidad Progresión	-0.03291(-0.04577, -0.02005)	$LogN(-3,41; 0,2106)$
Des-utilidad Nivolumab + Ipi	-0.03373 (-0.06121, -0.00626)	$LogN(-3,38; 0,5817)$
Des-utilidad Ipilimumab	-0.03136 (-0.0590, -0.00372)	$LogN(-3,46; 0,7051)$

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad unidireccionales mediante la variación de los siguientes parámetros de entrada: costos de los diferentes medicamentos, utilidad del estado libre de progresión, utilidad del estado "enfermedad estable", utilidad del estado "progresión de la enfermedad" y tasas de descuento.

También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico cambiando todos los parámetros del modelo. Para este propósito, se realizó una simulación de Monte Carlo con 1000 iteraciones de los parámetros de entrada, según las distribuciones de probabilidad definidas, y se construyeron diagramas de dispersión de coste-efectividad y curvas de aceptabilidad a partir de los resultados obtenidos.

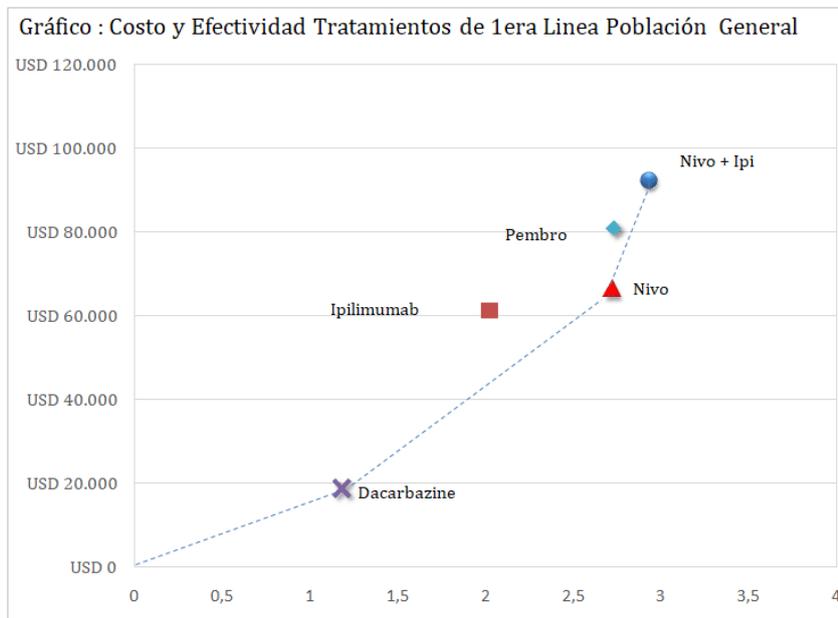
Resultados

Los beneficios clínicos, medidos en términos de supervivencia global y sobrevida libre de progresión, simulados en el modelo fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos y estudios de costo-efectividad disponibles a la fecha.

El costo y la efectividad de los tratamientos de primera línea se enumeran en las tablas N°5, N°6 y N°7. Si bien se detalla la estimación de costos y efectividad promedio de todos los esquemas de tratamiento evaluados, existen situaciones no relevantes para la práctica clínica habitual: Ipilimumab en primera línea independientemente de la mutación BRAF y Dacarbazina en población BRAF Mutada.

Tabla N° 5: Resultados en caso base población general						
Estrategia	Costos	Costo Incremental	Años de Vida	Efectividad (AVAC)	(AVAC)	RCEI por AVAC
Nivolumab + Ipilimumab versus Nivolumab						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 92.295	USD 25.940	4,25	2,938	0,211	USD 122.885
Nivolumab	USD 66.356		3,90	2,727		
Nivolumab versus Ipilimumab						
Ipilimumab	USD 61.276	USD 5.079	2,90	2,027	0,701	USD 7.249
Nivolumab versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 18.763	USD 47.593	1,628	1,18	1,547	USD 30.757
Pembrolizumab versus Dacarbazina						
Pembrolizumab	USD 81.143	USD 62.380	3,90	2,727	1,547	USD 40.313

En la población general, la utilización de Nivolumab monoterapia como primera línea de tratamiento aporta un incremental en AVAC de 18 meses en comparación con Dacarbazina a un costo adicional de USD 47.593 (RCEI USD 30.757) y un incremental en AVAC de 8 meses cuando se lo compara con Ipilimumab a un costo adicional de USD 5.079 (RCEI 7.249). La combinación de inmunoterapia tiene como resultados menos de 3 meses de adicionales de calidad vida a un costo adicional de USD 25.940 (RCEI USD 122.885).



Una aclaración especial merece el caso de Pembrolizumab, como se afirmó en el apartado metodológico. En el modelo se asumió igual efectividad que Nivolumab, por ser drogas con el mismo mecanismo de acción y en base a los resultados de una comparación indirecta, donde se pudo comprobar que no existe evidencia suficiente para suponer diferencias estadísticamente significativas.

Es decir, que los resultados diferenciales entre ambas drogas se explican por el supuesto de precios de adquisición realizado. El RCEI de Pembrolizumab monoterapia es mayor que Nivolumab monoterapia, cuando se los compara con Dacarbazina, porque a igual porcentaje de descuento sobre PVP, el costo mensual del tratamiento con Pembrolizumab resulta ser un 23 % más alto.

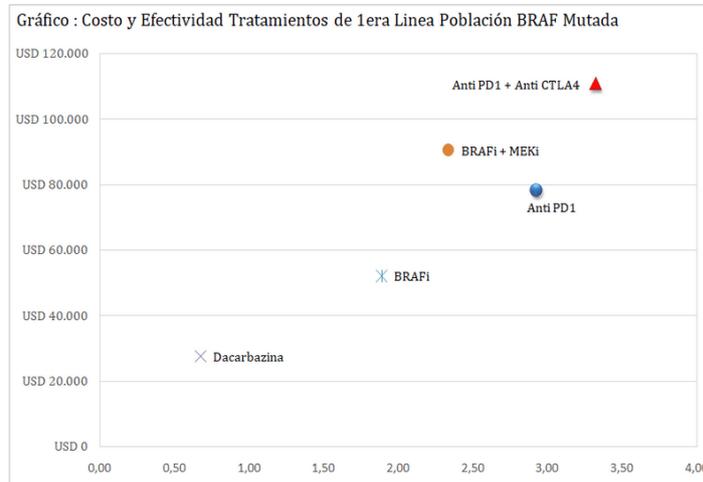
Es importante destacar que los porcentajes de descuentos estimados y el costo relativo mensual del tratamiento con ambas drogas pueden diferir con los observados en la realidad. Por esta razón, siempre es aconsejable promover un mercado competitivo para drogas de igual clase.

Tabla N° 6: Resultados en caso base población BRAF Mutada						
Estrategia	Costos	Costo Incremental	Años de Vida	Efectividad (AVAC)	(AVAC)	RCEI por AVAC
Nivolumab + Ipilimumab versus Nivolumab						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 110.613	USD 32.536	4,817	3,325	0,395	USD 82.280
Nivolumab	USD 78.077		4,187	2,930		
Dabrafenib + Tramatinib versus Dabrafenib						
Dabrafenib + Tramatinib	USD 90.495	USD 38.485	3,306	2,263	0,374	USD 102.980
Dabrafenib	USD 52.010		2,659	1,890		
Dabrafenib versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 27.531	USD 24.479	0,908	0,677	1,213	USD 20.188

Adicionalmente, al análisis de la población general, se realizaron dos evaluaciones de subgrupo según el estado de mutación BRAF¹. El objetivo de los análisis de subgrupo consistía en incorporar terapias dirigidas en pacientes BRAF mutados y analizar la efectividad diferencial de la combinación de inmunoterapia en función de los resultados del ensayo CheckMate 067. En este ensayo se observaron tasas más altas de supervivencia libre de progresión y supervivencia general con la terapia de combinación que en Nivolumab monoterapia en los pacientes con mutaciones BRAF.

En la población BRAF mutada, para los escenarios de comparación que incluyen los esquemas de combinación Anti-PD1+ Anti CTLA4 versus Anti-PD1 monoterapia y BRAFi+ MEKi versus BRAFi monoterapia se obtienen resultados similares.

¹ En los análisis de subgrupo se utilizó la dosis para Nivolumab del ensayo CheckMate 067: 1 mg por kilogramo de peso corporal cada 3 semanas, más Ipilimumab a una dosis de 3 mg por kilogramo cada 3 semanas por cuatro dosis, seguido de Nivolumab a una dosis de 3 mg por kilogramo cada 2 semanas, Nivolumab monoterapia a una dosis de 3 mg por kilogramo cada 2 semanas, 1 mg por kilogramo cada 2 semanas.



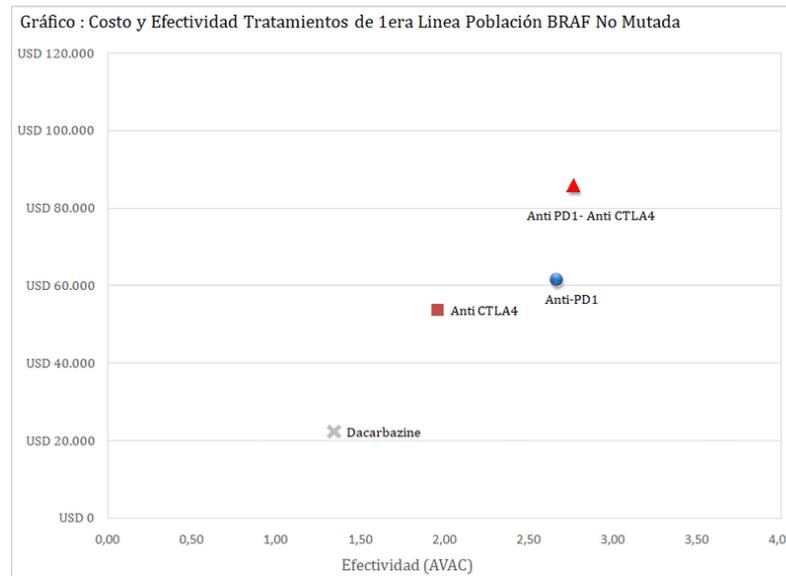
Ambos escenarios presentan un aumento en la esperanza de vida mayor a 4 meses, pero con un costo adicional de USD 32.536, en inmunoterapia, y de USD 38.485 en el caso de la terapia dirigida contra la proteína BRAF y MEK. Mientras que el tratamiento con Dabrafenib en la primera línea, aporta un incremental de esperanza de vida ajustada por calidad de 14 meses en comparación con Dabrafenib a un costo adicional de USD 27.531 (RCEI USD 20.188).

Al igual que en inmunoterapia, se realizó el supuesto de igual efectividad para las distintas drogas de la clase de terapias dirigidas BRAFi y MEKi. A su vez, dado que la diferencia entre el costo de tratamiento mensuales entre las diferentes drogas no es significativa, las conclusiones para Dabrafenib monoterapia y en combinación Trametinib se consideran extensibles a Cobimetinib–Vemurafenib.

Tabla N° 7: Resultados en caso base población BRAF No Mutada

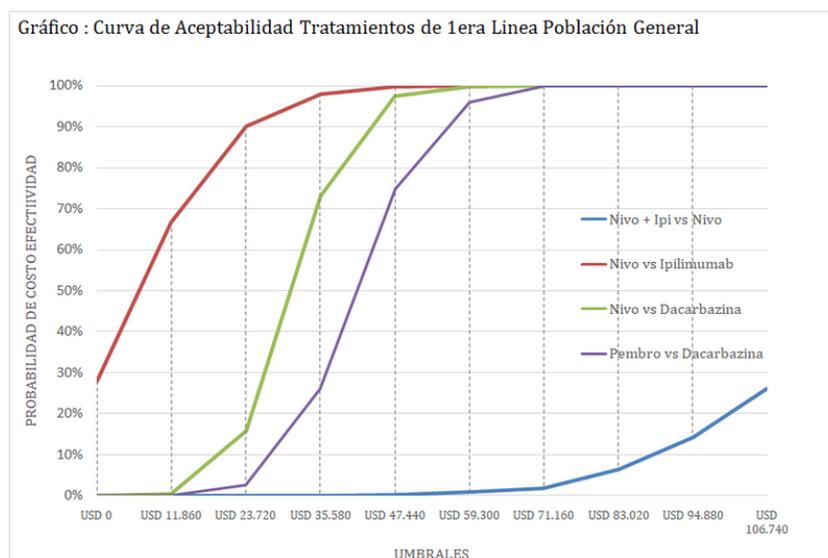
Estrategia	Costos	Costo Incremental	Años de Vida	Efectividad (AVAC)	(AVAC)	RCEI por AVAC
Nivolumab+ Ipilimumab versus Nivolumab						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 85.682	USD 24.217	4,001	2,771	0,100	USD 241.817
Nivolumab	USD 61.465		3,818	2,671		
Nivolumab versus Ipilimumab						
Ipilimumab	USD 53.639	USD 7.826	2,802	1,961	0,710	USD 11.024
Nivolumab versus Dacarbazina						

Dacarbazina	USD 22.352	USD 39.113	1,893	1,347	1,325	USD 29.529
-------------	------------	------------	-------	-------	-------	------------



Finalmente, en la población BRAF no mutada la utilización de Nivolumab monoterapia en la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado aporta un incremental de esperanza de vida ajustada por calidad de 16 meses en comparación con Dacarbazina, a un costo adicional de USD 39.113. Mientras que la estrategia de tratamiento del régimen de combinación Nivolumab + Ipilimumab tiene como resultado menos de 2 meses adicionales de calidad vida, a un costo adicional de USD 24.217.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2001) estableció criterios para la comparación de los ratios de costo-efectividad incrementales para países con escasa experiencia en estudios de costo-efectividad, que estipula que una estrategia sanitaria es considerada altamente costo-efectiva si el costo por AVAC adicional es menor al PBI per cápita de dicho país, sólo costo-efectiva si se encuentra comprendida entre 1 a 3 veces el PBI per cápita y es considerada no costo-efectiva si tal ratio es mayor a 3 veces el PBI per cápita.



En la población general, considerando el criterio de la OMS y el PBI per cápita para Argentina para el año 2018 de USD 11.860², el análisis de sensibilidad probabilístico demostró una probabilidad del 73% para que los agentes anti-PD1 monoterapia, en comparación con Dacarbazina, sean una estrategia costo efectiva para un umbral de 3 PBI per cápita, en el caso de Nivolumab, y 4 PBI per cápita para el caso de Pembrolizumab.

El régimen de combinación Anti-PD1 + Anti-CTLA4 versus monoterapia Anti-PD1 tiene una probabilidad nula de ser una estrategia costo efectiva en la población BRAF no mutada. En los pacientes que presentan mutaciones en el gen BRAF, los escenarios anti-PD1+ anti-CTLA4 versus anti-PD1 y BRAFi + MEKi vs BRAFi tienen probabilidades de costo efectividad mayores al 10%, sólo en umbrales mayores a 6 PBI per cápita. En ambos escenarios, las variables de mayor impacto en la sensibilidad de las RCEI son el precio de Ipilimumab y Trametinib.

Los agentes BRAFi en monoterapia, en comparación con Dacarbazina tienen una probabilidad del 90% de ser una estrategia costo-efectiva en un umbral de 3 PBI per cápita.

Es importante señalar que diversos autores han realizado críticas a utilizar el PBI per cápita como umbral de decisión, las principales están relacionadas con la falta de justificación teórica, el riesgo de obstaculizar una discusión crítica sobre lo que es realmente asequible en un contexto local y la omisión de criterios relevantes para los decisores en salud como la equidad, la ética y la viabilidad política de determinadas decisiones de cobertura (Marseille, E

²Estimación a partir de la información publicada por INDEC para el Producto Interno Bruto, por categoría de tabulación a precios del año 2018 y el Centro de Economía Internacional del Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto de Argentina.

et al., 2015) (Pichon-Riviere A. et al, 2015) (Woods B et al., 2016). Por lo tanto, la comparación de la proyección del costo y efectividad diferencial entre tratamientos, con un umbral de decisión puede aportar un marco de referencia para el análisis, pero no debería ser considerado un proxy de la valorización social a pagar.

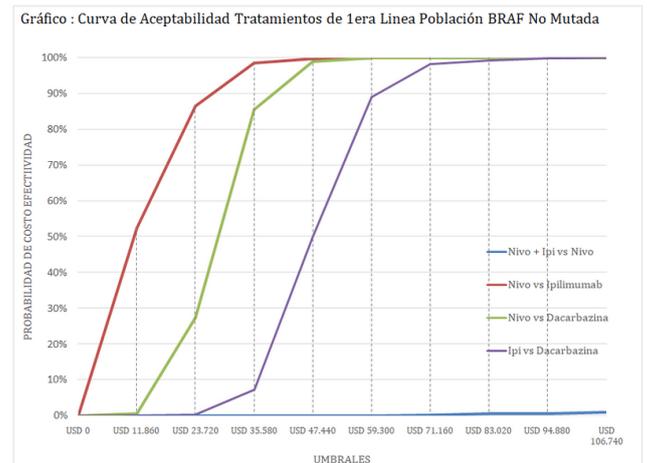
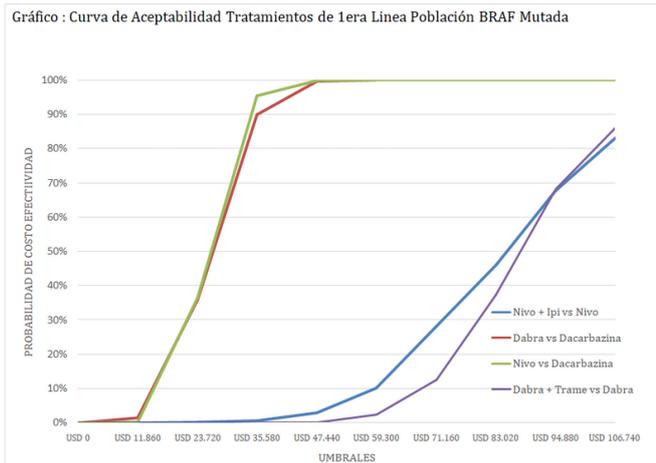


Gráfico: Costo Incremental y Efectividad (AVAC) Incremental Población General Nivolumab vs Dacarbazina

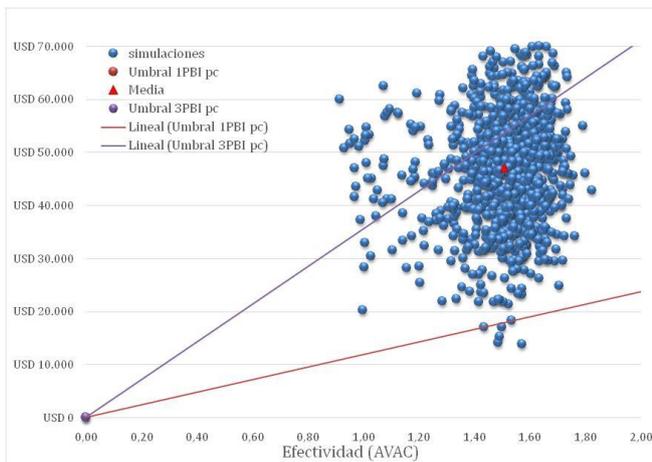


Gráfico: Costo Incremental y Efectividad (AVAC) Incremental Población General Pembrolizumab vs Dacarbazina

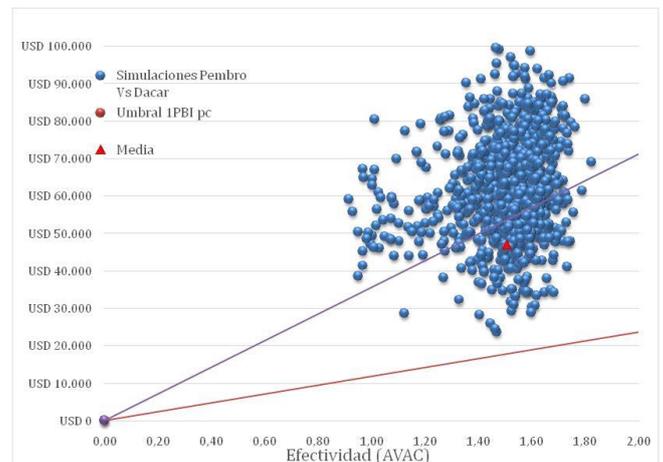


Gráfico: Costo Incremental y Efectividad (AVAC) Incremental Población BRAF Mutada Nivo+ Ipi vs Ipi

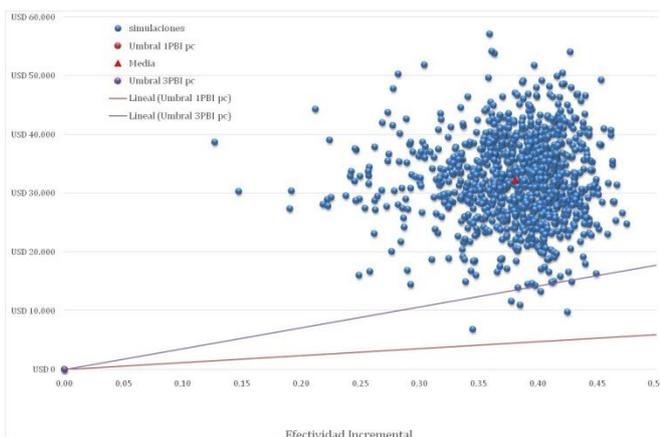
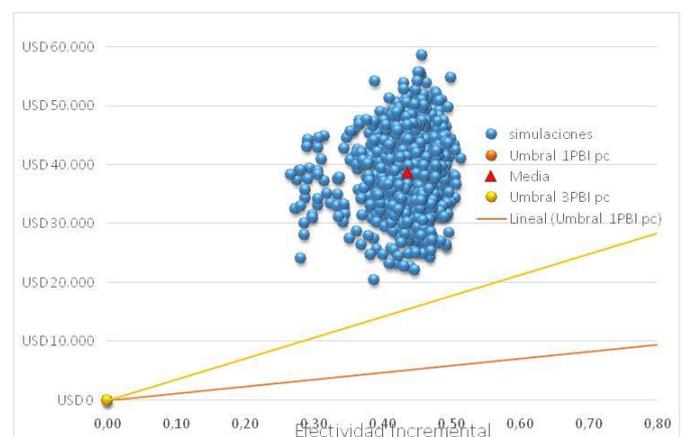


Gráfico: Costo Incremental y Efectividad (AVAC) Incremental Población BRAF Mutada BRAFI+MEKi vs MEKi



Discusión

La presente evaluación económica tiene el objetivo de analizar la relación de costo efectividad de nuevas clases de fármacos en el tratamiento del melanoma cutáneo avanzado en el contexto del sistema público de salud de Argentina.

A pesar de las nuevas opciones de tratamiento, existen provincias donde la quimioterapia convencional y la bioquimioterapia son las únicas terapias disponibles para los pacientes con cobertura pública de salud y diagnóstico de melanoma avanzado sin mutación BRAF.

En el modelo presentado precedentemente se demostró que la utilización de agentes PDL1 como monoterapia en la primera línea del melanoma avanzado en la población general aporta un incremental de esperanza de vida ajustada por calidad de 18 meses en comparación con Dacarbazina y podría ser una estrategia costo efectiva en un umbral de disposición a pagar de 3 PBI per cápita. En la misma población, con la utilización del régimen de combinación Anti-PDL1 + Anti-CTLA4 se demostró una probabilidad nula de aceptarse como una estrategia costo efectiva.

En el análisis de sensibilidad se obtuvo una probabilidad de costo efectividad mayor para Nivolumab monoterapia que para Pembrolizumab monoterapia, en comparación con Dacarbazina. Sin embargo, se debe considerar que, respecto a los beneficios en salud, ambos tratamientos no muestran diferencias estadísticamente significativas en eficacia ni seguridad y, desde la perspectiva de costos, es esperable que los precios de adquisición relativos entre ambos fármacos que se observen en un contexto real de compras públicas difieran con los utilizados en el modelo. Por esta razón, es recomendable favorecer la competencia entre ambos fármacos y realizar un análisis de minimización de costes.

En la población BRAF mutada, los regímenes de combinación anti-PD1 más anti-CTLA4 y BRAFi más MEKi son estrategias no costo efectivas en los umbrales definidos por la OMS, el precio de Ipilimumab y Trametinib son las variables de mayor impacto en el RCEI. Mientras que en el escenario que compara los agentes BRAFi monoterapia con Dacarbazina se obtiene una probabilidad del 90% de costo efectividad en un umbral de 3 PBI per cápita. Respecto a la elección entre Vemurafenib y Dabrafenib, al igual que la situación con los agentes anti-PD1, es recomendable realizar análisis de minimización de costes por tratarse de drogas con el mismo mecanismo de acción y sin diferencias estadísticamente significativas en eficacia y seguridad.

Es importante destacar que nuestro modelo tiene limitaciones relacionadas con la incertidumbre sobre la duración del tratamiento con inmunoterapia en primera línea, el tipo y

duración de los tratamientos posteriores a la progresión de la enfermedad y la distorsión en precios nominales y relativos asociada a períodos de inestabilidad cambiaria.

Por último, en la República Argentina no existe una definición explícita de umbrales de costo efectividad para el sector público de salud y tampoco información local sobre preferencias sociales por estado de salud en pacientes con diagnóstico de un tumor maligno. Si bien en nuestro modelo se siguen las recomendaciones de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud de la OMS para establecer un marco de referencia para los RCEI, la utilización del PBI per cápita nacional puede inducir a errores significativos, producto de la fragmentación del sistema de salud nacional y las inequidades en el producto bruto geográfico entre distintas provincias del país.

Por esta razón, es importante señalar que los análisis de costo efectividad no necesariamente tienen carácter vinculante sobre la decisión de cobertura y financiación de tecnologías de alto costo clínicamente eficaces en contextos de final de vida. Siendo de suma importancia instrumentar metodologías explícitas de decisión que garanticen el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos contra el cáncer bajo acuerdos comerciales de precios responsables y la evaluación de efectividad en un escenario de vida real.

Bibliografía

Ballesteros, I., Limardo, L., & Abriata, G. (2016). *Vigilancia Epidemiológica del Cáncer- Análisis de Situación de Salud por Cáncer*. CABA: Instituto Nacional del Cáncer - Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina.

Brahmer, J. et al. (2017). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 12, Issue 11, S1793 - S1794.

Caldano, J., Gabay, C., Pesci, S., & Diaz, C. (2018). *Terapias de alto costo en melanoma cutáneo metastásico. Recomendaciones basadas en la evidencia*. CABA, Argentina: Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Chapman PB et al. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *NEJM*, 364(26):2507-16.

Chapman PB et al. (2017). Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*, 28(10):2581-2587.

Chouaid C. et al. (2019). Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (> 50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer*, 127:44-52.

Flaherty KT et al. (2012). Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *NEJM*, 367(2):107-14.

Gabay, C., Caldano, J., Pesci, S., & Diaz, C. (2019). *Drogas de alto costo en tratamiento CPCNP metastásico. Recomendaciones basadas en la evidencia*. CABA, Argentina: Instituto Nacional del Cáncer- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Galván-Banqueri, M., Ubago- Pérez, R., & Molina-López, T. (2016). The relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.*, 41(3):285-9.

Gandhi L et al. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378(22):2078-2092.

Goldstraw P. et al. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* , 11(1):39-51.

Hauschild A et al. . (2012). Dabrafenib in BRAFmutatedmetastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomisedcontrolled trial. *Lancet* , 380(9839):358-65.

Hauschild A et al. (2013). Anupdateon BREAK3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patientswith BRAF V600E-positive mutationmetastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology Conference* . , 31(15 SUPPL. 1).

Hauschild A et al. (2012). Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparingthe BRAF kinaseinhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinica lOncology Conference* . , 30(18 SUPPL. 1).

International Agency For Research On Cancer. (2018). *Global Cancer Observatory (GCO)*. Recuperado el 2019, de <https://gco.iarc.fr/>

Larkin, J, et al. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* , 373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

Long, GV, et al. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* , 371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037.

Long, GV, et al. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* , 386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.

Long, GV, et al. (2016). Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *LancetOncol* , 17(12):1743-1754. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30578-2.

Marseille, E et al. (2015). Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* , 118-124.

McArthur GA et al. (2014). Safety and efficacyofvemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-labelstudy. *Lancet Oncology* , 15(3): 323–32. PUBMED: 24508103].

Ministerio de Salud y Desarrollo Social de La Nación . (2017). *Dirección de Esatdísticas e Información en Salud*. Recuperado el 2019, de <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/base-de-datos/>

National Institute for Health and Care Excellence. (18 de 07 de 2018). *Pembrolizumab for untreated PDL1-positive metastatic non-small-cell lung cancer- Technology appraisal guidance*. Recuperado el 02 de 2019, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>

Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). (11 de 2017). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda*. Obtenido de https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/,

OuwensM. , Philipsa Z. & Jansenb J. (2010). Network meta-analysis of parametric survival curves. *Research Synthesis Methods* , 1 : 258—271.

Pichon-Riviere A. et al. (2015). The Efficiency Path: An Estimation of Cost-Effectiveness Thresholds for 185 Countries Based on Per Capita Health Expenditures and Life Expectancy. *Value in Health* , A695-A696.

Reck M et al. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* , 375(19):1823-1833.

Reck M et al. (2019). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology* , no. 7: 537-546.

Robert C et al. (2015;25). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. KEYNOTE-006 investigators. *NEJM* , 372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.

Robert C et al. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *NEJM* , 372(1):30-9.

Robert, C, et al. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* , 372 (4): 320 -30. Doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

Rohatgi, A. (Abril de 2019). WebPlotDigitizer versión 4.2. San Francisco, California, USA, California, USA.

Sachs, J. (2001). *Macroeconomics and health: investing in health for economic development ; report of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva: World Health Organization.

Schachter J et. (2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* , 390(10105):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.

Schadendorf, D, et al. (2015). Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J ClinOncol* , 33(17):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.273.

Schadendorf, D, et al. (2017). Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* , 82:80-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.031.

Shirish M et al. (2019). KEYNOTE-189: UPDATED OS AND PROGRESSION AFTER THE NEXT LINE OF THERAPY (PFS₂) WITH PEMBROLIZUMAB (PEMBRO) PLUS CHEMO WITH PEMETREXED AND PLATINUM VS PLACEBO PLUS CHEMO FOR METASTATIC NONSQUAMOUS NSCLC. *J CLIN ONCOL* 37 , no. 15_suppl: 9013-9013.

Tappenden P.,et al. (2006). Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *EuropeanJournal of Cancer* , 42: 2867-2875.

Wolchok, JD, et al. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* , 377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.

Woods B et al. (2016). Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value Health* , 929-935.