



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**EVALUACIÓN COSTO EFECTIVIDAD DE  
TALIMOGENE LAHERPAREPVEC VS IPILIMUMAB EN  
EL TRATAMIENTO DE MELANOMA METASTÁSICO  
CON PERSPECTIVA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN  
CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:  
EILEEN BERENICE ESCORCIA VEAYRA**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:  
JOSE JOAQUÍN HERRERA ROJAS**



**FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR

**VOCAL:** Profesor: FABIOLA SANCHEZ MEZA

**SECRETARIO:** Profesor: JOSE JOAQUÍN HERRERA ROJAS

**1er. SUPLENTE:** Profesor: INÉS FUENTES NORIEGA

**2° SUPLENTE:** Profesor: JESSICA LILIANA VARGAS NERI

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA,  
EDIFICIO MARIO MOLINA**



**ASESOR DEL TEMA:**  
JOSÉ JOAQUÍN HERRERA ROJAS

**SUSTENTANTE:**

EILEEN BERENICE ESCORCIA VEAYRA





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y  
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL  
(Titulación o Graduación con trabajo escrito)**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado Evaluación Costo Efectividad de talimogene laherparepvec vs ipilimumab en el tratamiento de melanoma metastásico con perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social que presenté para obtener el título/grado de Química Farmacéutica Bióloga, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por la Facultad de Química, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

**Atentamente**

Eileen Berenice Escorcia Veayra  
315241516

(Nombre completo, firma y número de cuenta)

## Índice

<b>Resumen:</b> .....	<b>5</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Introducción</b> .....	<b>6</b>
1.1 Declaración de la pregunta de investigación.....	6
1.2 Antecedentes .....	6
<b>2 Objetivos del estudio</b> .....	<b>10</b>
2.1 Objetivo general .....	10
2.2 Objetivos particulares .....	10
<b>3 Métodos</b> .....	<b>11</b>
3.1 Costeo.....	11
3.1.1 Medicamentos y seguimiento de la enfermedad .....	11
3.1.2 Eventos adversos .....	11
3.2 Eficacia de los medicamentos e incidencia de eventos adversos .....	12
3.3 Modelo .....	12
3.3.1 Características.....	12
3.3.2 Caso Base .....	13
3.3.3 Manejo de la incertidumbre.....	16
3.3.4 Disponibilidad a pagar (WTP) .....	17
<b>4 Resultados</b> .....	<b>18</b>
4.1 Datos integrados al modelo .....	18
4.1.1 Costos del tratamiento y seguimiento del melanoma metastásico .....	18
4.1.2 Eventos adversos .....	19
4.1.3 Eficacias de los medicamentos: curva de Kaplan Meier.....	20
4.2 Caso base .....	21
4.3 Análisis de sensibilidad determinístico.....	23
4.4 Análisis de sensibilidad probabilístico.....	24
4.5 Disponibilidad a pagar .....	25
<b>5 Discusión</b> .....	<b>26</b>
5.1 Eventos adversos .....	27
5.2 Limitaciones del estudio .....	28
5.3 Otros estudios económicos .....	28
5.4 Uso actual de T-VEC en el mundo .....	29
<b>6 Conclusiones</b> .....	<b>30</b>
<b>7 Referencias</b> .....	<b>31</b>

## Resumen:

Se llevó a cabo una evaluación económica de tipo costo-efectividad con el objetivo de conocer si el medicamento innovador talimogene laherparepvec (T-VEC) es más costo efectivo que el ipilimumab para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico desde una perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. La evaluación se llevó a cabo mediante la elaboración de un modelo de simulación de eventos discretos en Microsoft Excel utilizando una cohorte de 1000 pacientes para cada tratamiento, un horizonte temporal de 48 meses (4 años), utilizando como medida de eficacia la mediana del mes de fallecimiento en cada cohorte e integrando la incidencia y los costos de los eventos adversos asociados a cada tratamiento. Se realizó una simulación de eficacia por cada medicamento, así como una simulación por cada evento adverso tomado en cuenta en el modelo, con lo que se obtuvieron los siguientes resultados **T-VEC:** 1) *costo total por paciente:* \$3,780,072 2) *eficacia:* 23.0135 meses, 3) *número de eventos adversos en la cohorte:* 1,921. **Ipilimumab:** 1) *costo total por paciente:* \$1,690,015 2) *eficacia:* 16.4825 meses, 3) *número de eventos adversos en la cohorte:* 2,457. El ICER anual obtenido es de \$80,005 por mes de vida ganado y la disponibilidad a pagar del Instituto Mexicano del Seguro Social es de \$150,000 con lo que se concluye que el tratamiento de melanoma metastásico con T-VEC es una alternativa eficaz a un costo aceptable en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Abreviaturas

BNMI: Beneficio Neto Monetario Incremental

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

GRD: Grupos Relacionados con el Diagnóstico

ICER: Razón Costo-Efectividad Incremental

ICIs: Inhibidores de Puntos de Control Inmunitarios

INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

PET: Tomografía de Emisión de Positrones

PIB: Producto Interno Bruto

T-VEC: Talimogene Laherparepvec

WTP: Willingness To Pay, disponibilidad a pagar

## **1 Introducción**

### 1.1 Declaración de la pregunta de investigación

¿El medicamento talimogene laherparepvec es una alternativa costo efectiva en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico tratados en el Instituto Mexicano del Seguro Social?

### 1.2 Antecedentes

#### 1.2.1 Melanoma

El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos, es decir de las células productoras de melanina en la capa basal de la epidermis (Saginala et al. 2021). Su etiología es multifactorial, abarcando aspectos como exposición a la radiación ultravioleta, antecedentes familiares de la enfermedad, piel clara, pelo rubio o pelirrojo, ojos azules o verdes, así como mutaciones en los genes CDKN2A, CDK4, BRCA2, OCA2, TERT, MITF, BAP1 y MC1R (O'Neill and Scoggins 2019).

Dependiendo del estado patológico de los pacientes, el melanoma puede clasificarse en las siguientes etapas: 1A, 1B, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D y 4; donde las etapas 1 y 2 se refieren al melanoma primario y localizado, la etapa 3 a un melanoma con metástasis locorregional y la etapa 4 al melanoma con metástasis distante (Schadendorf et al. 2023; Villani et al. 2022). El tratamiento del melanoma en etapas tempranas ofrece grandes probabilidades de supervivencia, teniendo hasta un 98% de  $OS_{10}$  (overall survival en 10 años) en un cáncer en

etapa 1A, en comparación del 10-15% de un melanoma en etapa 4, que además presenta opciones de tratamiento limitadas (O'Neill and Scoggins 2019). Camacho-Limas et al. 2022 reportan que en México una gran proporción de pacientes con melanoma acuden al médico cuando su padecimiento se encuentra en etapas avanzadas, lo que dificulta su tratamiento y disminuye las probabilidades de supervivencia.

De acuerdo con la GLOBOCAN, en el año 2020 se presentaron aproximadamente 325,000 nuevos casos de melanoma y un estimado de 57,000 personas perecieron debido a esa enfermedad (Saginala et al. 2021). En México no se cuenta con un registro preciso de la incidencia, prevalencia y mortalidad de la enfermedad, sin embargo, el Instituto Nacional de Cancerología reporta que en el 2008 el cáncer de piel ocupó el primer lugar de consulta en hombres y el cuarto en mujeres, así como un aumento de nuevos casos de melanoma de aproximadamente 500% (Jurado et al. 2011, Martínez 2005).

### 1.2.2 Tratamiento del melanoma

El estándar de oro para el tratamiento del melanoma en etapas primarias es la escisión radical amplia, cirugía cuyo objetivo es la extirpación total del tumor. En algunos casos la cirugía puede ser opción para el manejo del melanoma metastásico, sin embargo, es necesario complementar con otras opciones de tratamiento (Davis, Shalin, and Tackett 2019; Zuluaga-Sepúlveda, Arellano-Mendoza, and Ocampo-Candiani 2016). El tratamiento del melanoma en etapas avanzadas representa un reto debido a que este tipo de cáncer presenta una alta tasa de mutación además de una gran capacidad para evadir al sistema inmune (Villani et al. 2022). Hasta el 2011, las únicas opciones de tratamiento sistémico para el melanoma metastásico eran agentes convencionales como la dacarbazina, la temozolomida, la fotemustina y la interleucina-2, los cuales ofrecen beneficios de supervivencia limitados para este tipo de pacientes (Quinn et al. 2016; Chesney et al. 2018). De estos medicamentos, el Instituto Mexicano del Seguro Social aún utiliza la dacarbazina y la temozolomida (ambos



agentes alquilantes del ADN) como tratamiento sistémico convencional para el melanoma (IMSS 2018, Teimouri et al. 2013, Zhang et al. 2012).

En años posteriores se desarrollaron estrategias de terapias dirigidas entre las que se encuentran los inhibidores de BRAF (vemurafenib y dabrafenib) cuyas mutaciones ocasionan la evasión de la senescencia y la apoptosis, invasión de tejidos y angiogénesis en las células tumorales (Villani et al. 2022; Davis, Shalin, and Tackett 2019). Sin embargo, a pesar de que estos tratamientos son altamente efectivos para aproximadamente la mitad de los pacientes con mutaciones en BRAF, una gran proporción de ellos desarrollan resistencia secundaria en un periodo temporal relativamente corto (Davis, Shalin, and Tackett 2019).

Por otro lado, se encuentran los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) entre los cuales se han aprobado el ipilimumab, el nivolumab y el pembrolizumab (Davis, Shalin, and Tackett 2019). Estos medicamentos son anticuerpos que bloquean proteínas de puntos de control como CTLA-4, PD-1 y PD-L1, lo cual incrementa la actividad de los linfocitos T (Villani et al. 2022; Bagchi, Yuan, and Engleman 2021) A pesar de ser considerados como los tratamientos más efectivos para el melanoma metastásico, hay grupos de pacientes que: 1) no responden a estos medicamentos, 2) tienen una respuesta inicial y posteriormente desarrollan una resistencia secundaria, y 3) no toleran los eventos adversos por lo que se ven obligados a terminar con el tratamiento (Davis, Shalin, and Tackett 2019).

#### 1.2.2.1 Ipilimumab:

El ipilimumab forma parte del grupo de los inhibidores de puntos de control inmunitarios y es un anticuerpo anti-CTLA-4 que, al bloquear la actividad de CTLA-4 promueve el crecimiento y la función de los linfocitos T (Villani et al. 2022).

El uso de ipilimumab en México fue aprobado en febrero del 2012 bajo la categoría de medicamento huérfano y de acuerdo con el Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS es utilizado bajo la siguiente indicación “tratamiento de pacientes con melanoma avanzado no

reseccable o metastásico con falla a tratamiento previo con dacarbazina o temozolamida” (Villani et al. 2022, Álvarez-Avitiaa et al. 2014). Este medicamento es administrado por vía intravenosa a una dosis de 3mg/kg durante 90 minutos, cada 3 semanas con un total de 4 aplicaciones (Villani et al. 2022; Momtaz et al. 2015).

#### 1.2.2.2 T-VEC

Además de las opciones previamente mencionadas, el mercado cuenta con el medicamento innovador talimogene laherparepvec (T-VEC, imlygic), desarrollado y comercializado por la empresa biotecnológica Amgen. Fue aprobado por la FDA y la EMA en el año 2015 para el tratamiento de melanoma metastásico, sin embargo, su uso no ha sido aprobado en México (Trager, Geskin, and Saenger 2020; Greig 2016). Hasta la fecha, T-VEC es la única terapia aprobada para el tratamiento de melanoma que se basa en el uso de virus oncolíticos (Trager, Geskin, and Saenger 2020; Greig 2016).

Un virus oncolítico es aquel que reconoce, infecta y destruye células tumorales con efectos mínimos en células normales. Una vez infectadas las células tumorales, el virus se replica y promueve la muerte celular por uno o más de los siguientes mecanismos: 1) lisis debida a la replicación, 2) disrupción de las rutas de muerte celular y, 3) promoción de la respuesta inmunológica (Johnson, Puzanov, and Kelley 2015; Raja et al. 2018).

T-VEC es un virus HSV-1 recombinante que presenta una replicación selectiva en células de melanoma. Tiene la delección de los genes ICP34.5 e ICP47 con el objetivo de atenuar la patogenicidad del virus, promover la replicación selectiva en células tumorales y reducir la supresión de la presentación de antígenos mediada por el virus (Andtbacka et al. 2015). Asimismo, presenta la inserción del gen que codifica para el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que recluta células presentadoras de antígenos, incrementa la función de células dendríticas y promueve la respuesta de los linfocitos T citotóxicos hacia antígenos tumorales (Trager, Geskin, and Saenger 2020; Kaufman, Shalhout, and Iodice 2022; Johnson, Puzanov, and Kelley 2015).

El medicamento es administrado mediante inyecciones intralesionales, con una dosis inicial de hasta 4 mL de la solución con  $10^6$  PFU/mL, seguida de una dosis de hasta 4 mL de la solución de  $10^8$  PFU/mL 3 semanas después de la dosis inicial. Posterior a esto se administran dosis de hasta 4 mL de la solución de  $10^8$  PFU/mL cada dos semanas por un periodo promedio de 6 meses (National Institute for Health and Care Excellence 2016, Amgen 2023) . El T-VEC es comercializado en viales individuales con 4 mL de la solución inyectable con una concentración del virus oncolítico de  $10^6$  PFU/mL (para la dosis inicial) o de  $10^8$  PFU/mL para las administraciones posteriores (Almutairi et al. 2019).

## **2 Objetivos del estudio**

### **2.1 Objetivo general**

- Determinar si el medicamento T-VEC es una alternativa costo efectiva en el tratamiento de pacientes melanoma metastásico atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social

### **2.2 Objetivos particulares**

- Realizar una evaluación económica del tipo costo efectividad para comparar los desenlaces clínicos y económicos mediante un modelo de simulación de eventos discretos en pacientes con melanoma metastásico tratados con T-VEC y con ipilimumab.
- Determinar cuál de los dos tratamientos es más costo efectivo
- Identificar si el costo de los tratamientos está dentro del umbral de disponibilidad a pagar del Instituto Mexicano del Seguro Social

### **3 Métodos**

#### **3.1 Costeo**

##### **3.1.1 Medicamentos y seguimiento de la enfermedad**

Se utilizó el método de costeo por costos unitarios, los cuales fueron extraídos del Diario Oficial de la Federación (costos unitarios por nivel de atención médica actualizados al año 2023) y del portal de compras del Instituto Mexicano del Seguro Social. Debido a que el medicamento T-VEC no es comercializado en el país, su costo fue extraído de la evaluación económica publicada por (Almutairi et al. 2019) al cual se le aplicó el tipo de cambio de moneda del mes y año de la publicación para posteriormente ajustarlo utilizando la calculadora de inflación del INEGI.

Los conceptos a costear como la administración del medicamento, visitas al médico, estudios de imagenología, etc., así como su frecuencia anual fueron extraídos directamente de la literatura (Almutairi et al. 2019; Leiter et al. 2009; “Estudio Descriptivo de Costes En Melanoma Cutáneo de Diferentes Estadios” 2017).

##### **3.1.2 Eventos adversos**

Debido a la falta de información reportada acerca de los eventos adversos involucrados en los tratamientos con T-VEC e ipilimumab, para su costeo se utilizó el documento de grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) publicado por el IMSS. Los GRDs son un sistema de agrupación de diagnósticos clínicos y tratamientos que son otorgados a los pacientes atendidos en una determinada institución de salud. Dicho documento reporta para cada GRD información de la morbilidad hospitalaria, porcentaje de letalidad, tasa de hospitalización y el costo asociado (IMSS, 2017)

### 3.2 Eficacia de los medicamentos e incidencia de eventos adversos

Hasta la fecha no se cuenta con ningún ensayo clínico que compare la eficacia del T-VEC con respecto al ipilimumab, razón por la cual se utilizaron los datos del metaanálisis publicado por Quinn et al. 2016, el cual compara la eficacia en términos de supervivencia de los medicamentos: ipilimumab, vemurafenib y talimogene laherparepvec (T-VEC).

La incidencia de los eventos adversos presentados para cada medicamento fueron tomados directamente de los ensayos clínicos publicados por Andtbacka et al. 2015 y Hodi et al. 2010, que a su vez fueron utilizados en el metaanálisis publicado por Quinn et al. 2016. Se tomaron en cuenta aquellos eventos que se presentaron en al menos un 10% de la población y aquellos de gran relevancia clínica (ej. eventos autoinmunes, eventos de grados 3 y 4).

### 3.3 Modelo

#### 3.3.1 Características

Utilizando Microsoft Excel se llevó a cabo un modelo de simulación de eventos discretos, el cual se caracteriza por evaluar entidades individuales (pacientes) que atraviesan una serie de eventos que afectan los atributos de los individuos (resultados) a través de un periodo de tiempo (Standfield, Comans, and Scuffham 2014).

El modelo realizado evalúa y compara los costos y eficacias del medicamento T-VEC contra el comparador ipilimumab. Los costos utilizados se encuentran en pesos mexicanos, mientras que la medida de eficacia de los tratamientos es la mediana del mes de fallecimiento de la población en cada tratamiento. Asimismo, se consideró una población de 1000 pacientes con melanoma metastásico para cada medicamento, un horizonte temporal de 48 meses (4 años) y una perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### 3.3.2 Caso Base

#### 3.3.2.1 Simulación de eficacias

Se analizaron las curvas Kaplan Meier reportadas en el metaanálisis publicado por Quinn et al. 2016 para obtener la regresión de ambas curvas y se determinó la mejor distribución de los datos utilizando el coeficiente de determinación ( $R^2$ ). Con las ecuaciones de las regresiones seleccionadas se obtuvo la tasa de supervivencia desde el mes 1 hasta el 48 de cada uno de los tratamientos.

Posteriormente, se determinó para cada mes el número de pacientes vivos y la probabilidad de fallecimiento de la siguiente manera:

$$Pv_{mx} = (ts_{mx} * P) + Fa$$

$Pv_{mx}$ : Pacientes vivos en el mes  $x$

$ts_{mx}$ : Tasa de supervivencia en el mes  $x$

$P$ : Población total (1000 pacientes)

$Fa$  = Factor de ajuste por medicamento (necesario para tener una población inicial de 1000 pacientes):

- $T - VEC$ : - 6
- $Ipilimumab$ : + 1

$$p_{mx} = (Pv_{my} - Pv_{mx}) / Pv_{mx}$$

$p_{mx}$ : probabilidad de muerte en el mes  $x$

$PV_{mx}$ : pacientes vivos en el mes  $x$

$PV_{my}$ : pacientes vivos en el mes  $y$ ; donde el mes " $y$ " es un mes anterior a " $x$ "

Mediante la generación de números aleatorios en Excel y las probabilidades de muerte obtenidas para cada mes durante el horizonte temporal se llevó a cabo la simulación de eficacia para ambos tratamientos. En dicha simulación, el número cero indica la supervivencia del paciente en el mes a evaluar, mientras que el número 1 indica su fallecimiento, lo que genera su salida del modelo. Con estos resultados se determinó el mes de fallecimiento de cada uno de los pacientes y posteriormente se realizó un remuestreo de tipo bootstrap con 1000 iteraciones para determinar la mediana del mes de fallecimiento de la población.

El mes de fallecimiento de cada uno de los pacientes en la simulación se utilizó para determinar el número de: 1) dosis recibidas del tratamiento correspondiente, 2) visitas al médico y 3) estudios de seguimiento de la enfermedad (biopsias, PET, laboratorios clínicos) para posteriormente incluir los costos de cada uno de estos puntos (tabla 1) y obtener un costo total por paciente y en toda la cohorte.

### 3.3.2.2 Simulación de eventos adversos

Para cada uno de los eventos adversos se llevó a cabo una simulación con 1000 pacientes, las cuales están subordinadas a las simulaciones de eficacia por lo que los eventos adversos de un determinado paciente se dejan de evaluar en cuanto este sale del modelo.

Al igual que en la simulación de eficacia, se utilizó la función de aleatorización de Excel y en este caso, se utilizaron las probabilidades reportadas por Andtbacka et al. 2015 y Hodi et al. 2010, las cuales fueron divididas entre los 48 meses del horizonte temporal. En este caso el cero indica la ausencia de determinado evento adverso y el 1 indica su presencia. Para estas simulaciones se tomó en cuenta que la mayoría de los eventos adversos (diarrea, vómito, pirexia, etc.) pueden ocurrir en más de una ocasión por lo que se sigue evaluando después de haber presentado dicho evento; solo en el caso de presentar anemia, vitiligo, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipofisitis, insuficiencia renal o hepatitis se deja de evaluar el evento después de su aparición en determinado paciente.

Con los resultados de las simulaciones se determinó el número de eventos adversos

presentados en cada paciente y se integraron sus respectivos costos para obtener el costo total de los eventos adversos por paciente y en toda la cohorte.

### 3.3.2.3 Razón costo efectividad incremental (ICER)

Con los costos obtenidos en las simulaciones de eficacia y de eventos adversos se obtuvo un costo total por paciente, al cual se le aplicó una tasa de descuento del 5% a partir del segundo año mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Valor futuro} = \left(\frac{1}{1+i}\right)^n$$

$i$  = tasa de descuento (5%)

$n$  = año

Posteriormente se calculó la razón costo-efectividad incremental (ICER) utilizando la mediana del mes de muerte de la población, así como el costo total por tratamiento:

$$ICER = \frac{C_{T-VEC} - C_{Ipilimumab}}{E_{T-VEC} - E_{ipilimumab}}$$

donde

$C_{T-VEC}$ : Costo total de la población con el tratamiento T – VEC [MXN]

$C_{Ipilimumab}$ : Costo total de la población con el tratamiento ipilimumab [MXN]

$E_{T-VEC}$ : Eficacia de T – VEC [mediana del mes de fallecimiento de la población]

$E_{ipilimumab}$ : Eficacia de ipilimumab [mediana del mes de fallecimiento de la población]



### 3.3.3 Manejo de la incertidumbre

#### 3.3.3.1 Análisis de sensibilidad determinístico

Para confirmar la robustez de ICER obtenido se llevó a cabo un análisis de sensibilidad determinístico definido como: “procedimiento analítico a través del cual se evalúa la solidez de los resultados de un análisis económico, mediante el cálculo de los cambios en los resultados y en las conclusiones que se producen cuando las variables más relevantes del análisis se varían en un rango fijo de valores” (Soto-Alvarez, 2012).

En este caso, el tipo de análisis de sensibilidad determinístico fue de tipo univariado, por lo cual se modificaron una a una las variables con mayor influencia en el valor del ICER obtenido del caso base: 1) costo del medicamento, 2) eficacias, y 3) eventos adversos (se tomaron en cuenta los 2 eventos adversos más comunes para cada medicamento). Cada una de dichas variables se modificaron en un  $\pm 20\%$  de su valor original y se volvió a correr todo el modelo para obtener los nuevos ICER, que a su vez fueron graficados en un diagrama de tornado (figura 3) para determinar qué variables tienen una mayor influencia en el valor del ICER.

#### 3.3.3.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico se basa en la realización de cientos o miles de simulaciones en las cuales se varían de manera aleatoria las variables que tienen un mayor impacto en un resultado, mediante simulaciones Montecarlo de segundo orden ajustadas por distribuciones estadísticas de probabilidad (Soto-Alvarez, 2012).

### 3.3.4 Disponibilidad a pagar (WTP)

Para finalizar el modelo es necesario integrar la perspectiva del pagador que en este caso es el Instituto Mexicano del Seguro Social. Esta perspectiva se traslada al valor de la disponibilidad a pagar (WTP), que se refiere a la cantidad monetaria máxima que una institución de salud está dispuesta a pagar por cada unidad de eficacia ganada para el tratamiento de una enfermedad.

La disponibilidad a pagar del Instituto Mexicano del Seguro Social se consideró de 1 PIB por cada unidad de efectividad ganada, es decir de \$150,000 MXN por cada mes de vida ganado con T-VEC. Utilizando este umbral de costo, se determinó el beneficio neto monetario incremental (BNMI) de cada una de las iteraciones de la simulación de Montecarlo llevada a cabo en el análisis de sensibilidad probabilístico:

$$BNMI = (\lambda * Ei) - Ci$$

*BNMI = beneficio neto monetario incremental*

*$\lambda$  = disponibilidad a pagar [\$150,000 MXN/mes de vida ganado]*

*Ei = efectividad incremental*

*Ci = Costo incremental*

Posteriormente se calcularon las probabilidades de que los valores de BNMI obtenidos sean mayores a cero, lo que indica que la opción terapéutica evaluada es más costo efectiva que el comparador a un determinado umbral de disponibilidad a pagar. Dichas probabilidades se calcularon desde los \$0 MXN hasta los \$150,000 MXN en 50 intervalos de \$3,000 MXN cada uno.

Estos resultados se graficaron para obtener las curvas de aceptabilidad que fueron utilizadas para observar si el tratamiento con T-VEC es más costo efectivo que con ipilimumab en algún monto entre los 50 intervalos definidos (figura 5).

## 4 Resultados

### 4.1 Datos integrados al modelo

#### 4.1.1 Costos del tratamiento y seguimiento del melanoma metastásico

En la tabla 1 se presentan todos los costos unitarios relacionados con el tratamiento y seguimiento de la enfermedad que se integraron al modelo. Cabe destacar que el costo del seguimiento de la enfermedad es exactamente igual para ambos tratamientos, la diferencia entre las dos alternativas está determinada por los costos de la adquisición del medicamento, así como su administración. Debido a que el T-VEC es administrado intramuscularmente, a diferencia del ipilimumab que se administra por vía intravenosa, su administración es considerablemente más económica.

Concepto	Costo unitario (MXN)
T-VEC (vial de $10^6$ PFU/mL)	4,891.63
T-VEC (vial de $10^8$ PFU/mL)	489,152.58
Ipilimumab (frasco con 50 mg)	95,325.29
Administración T-VEC	358.00
Administración ipilimumab	6,423.00
Visita al médico	2,670.00
Biometría hemática	240.00
Panel metabólico	240.00
Panel de función tiroidea	240.00
Biopsia	240.00

PET	5,216.00
-----	----------

**Tabla 1.** Costos unitarios para el tratamiento y seguimiento del melanoma metastásico

#### 4.1.2 Eventos adversos

En la tabla 2 se presentan los eventos adversos integrados al modelo, con sus respectivas incidencias por cada medicamento. Aquellos con una incidencia menor al 10% fueron integrados debido a que fueron eventos adversos de grados 3 y 4, y/o requirieron de un tratamiento a largo plazo (Andtbacka et al. 2015; Hodi et al. 2010).

Evento adverso	T-VEC	Ipilimumab
Pirexia	0.428	0.122
Náusea	0.356	0.351
Vómito	0.212	0.237
Diarrea	0.188	0.263
Dolor de cabeza	0.188	0.145
Mialgia	0.175	
Artralgia	0.171	
Edema	0.120	
Constipación	0.116	0.206
Tos	0.106	0.160
Celulitis	0.058	
Prurito		0.244
Disnea		0.145
Dolor abdominal		0.153
Anemia		0.115
Rash		0.191
Vitiligo		0.023
Colitis		0.076
Hipotiroidismo		0.076

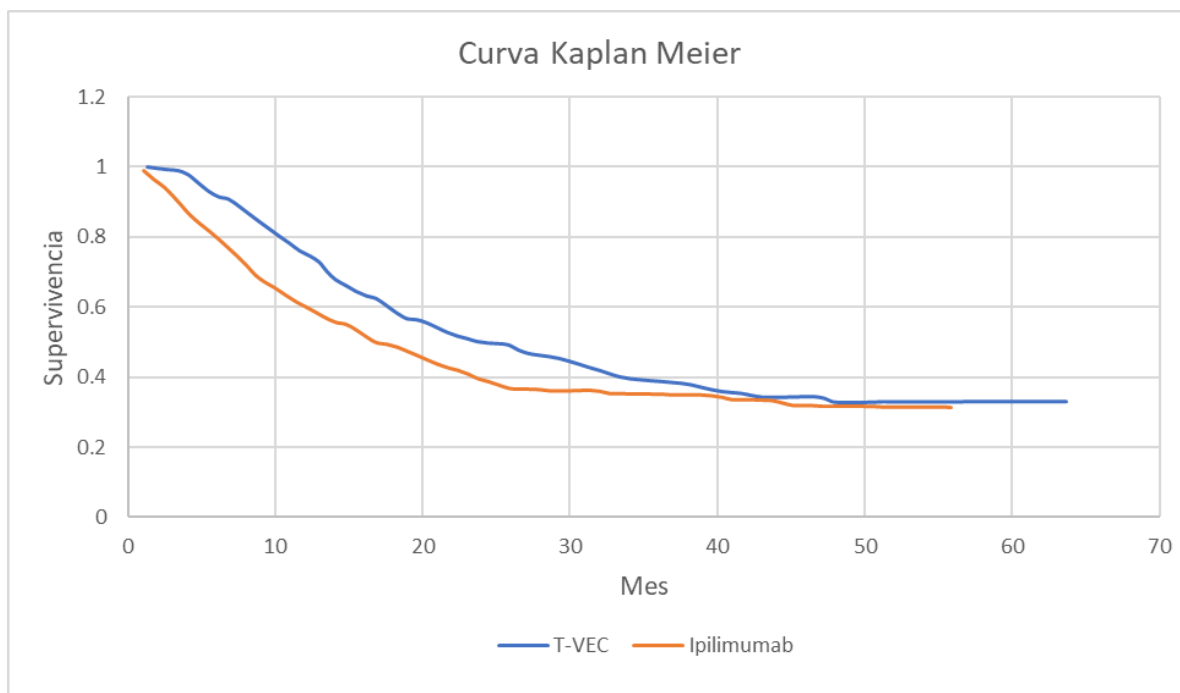
Hipopituitarismo		0.023
Hipofisitis		0.015
Insuficiencia suprarrenal		0.015
Hepatitis		0.008

**Tabla 2.** Incidencia de los eventos adversos integrados al modelo.

#### 4.1.3 Eficacias de los medicamentos: curva de Kaplan Meier

Los datos de supervivencia representados en la curva de Kaplan Meier (figura 1) corresponden a los ajustes realizados en el metaanálisis publicado por Quinn et al. 2016. Dichos ajustes permiten la estandarización de las eficacias reportadas en distintos ensayos clínicos, con lo cual fue posible comparar las tasas de supervivencia publicadas por Andtbacka et al. 2015 y Hodi et al. 2010. Con las regresiones obtenidas de las curvas polinómicas de grado 6 en el caso de T-VEC y grado 5 para ipilimumab, se obtuvieron las tasas de supervivencia que posteriormente fueron ingresadas en las simulaciones de eficacia de los medicamentos.

En la curva de Kaplan Meier presentada en la figura 1, se puede observar de una manera inicial que del mes 0 al 40, hay una mayor proporción de pacientes fallecidos tratados con ipilimumab comparados con los pacientes a quienes se les administró T-VEC.



**Figura 1.** Curva de Kaplan Meier obtenida con los datos reportados en la literatura

#### 4.2 Caso base

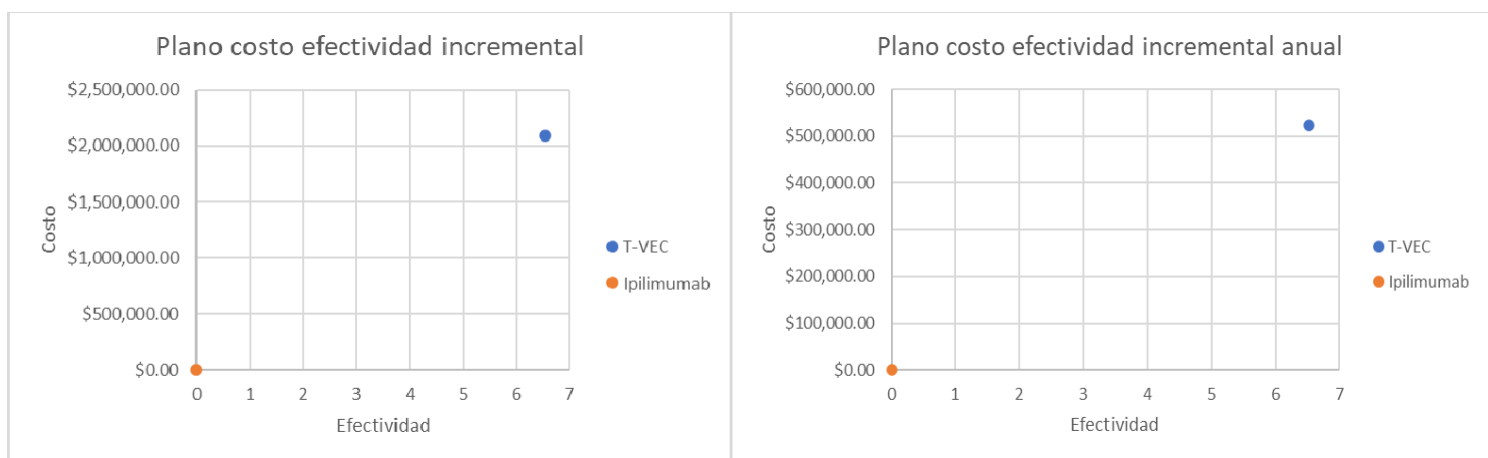
De acuerdo con las simulaciones de eficacia y de eventos adversos, el tratamiento con T-VEC ofrece a los pacientes 6.5 meses más de vida, además de generar una menor incidencia de eventos adversos en la cohorte con un costo total por paciente de \$3,780,072. Con los resultados de eficacia y costo total se obtuvo un ICER de \$320,020 para cada mes de vida ganado a través de los 4 años evaluados, con lo que se obtuvo un ICER anual por paciente de \$80,005 (tabla 3).

En la figura 2 se presentan los planos costo efectividad incrementales de los 4 años evaluados, así como del ICER anual. El eje de las abscisas representa la efectividad incremental (meses de vida ganados) y las ordenadas representan el costo incremental de la cohorte de T-VEC a través de los 4 años del horizonte temporal (figura 2.1) y a través de 1 año de seguimiento (figura 2.2); todo con respecto al ipilimumab, que se encuentra

representado en el cero de ambos ejes. Se puede observar que, de una manera anual, el tratamiento con T-VEC es \$522,514 más costoso que el ipilimumab.

	T-VEC	Ipilimumab
Mediana del mes de fallecimiento	23.0135	16.4825
Número de eventos adversos en la cohorte	1,921	2,457
Costo promedio de eventos adversos por paciente [MXN]	78,868	86,237
Costo total por paciente [MXN]	3,780,072	1,690,015
ICER por paciente [MXN/mes de vida ganado]. Horizonte temporal completo: 4 años	320,020	
ICER anual por paciente [MXN/mes de vida ganado]	80,005	

**Tabla 3.** Resultados del caso base



**2.1**

**2.2**

**Figura 2.** Plano costo efectividad incremental del caso base, horizonte temporal completo y anual

### 4.3 Análisis de sensibilidad determinístico

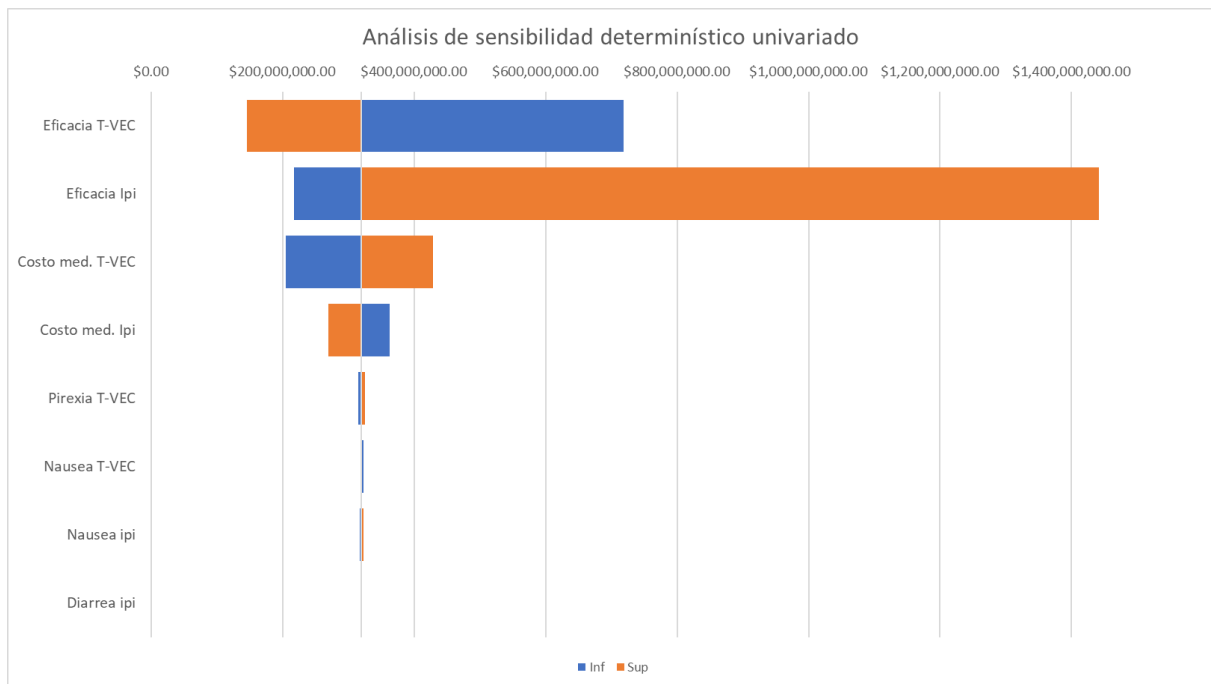
Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariado se presentan en la figura 3, en el cual se observan los cambios del valor del ICER al modificar en un  $\pm 20\%$  las variables que determinan su valor.

El diagrama de tornado (figura 3) indica que las variaciones en las eficacias y los costos de ambos medicamentos afectan considerablemente el resultado del caso base, siendo el aumento de la eficacia del ipilimumab la variable que genera un mayor impacto, seguida de la disminución de eficacia del T-VEC. Al incrementar la eficacia del ipilimumab, es decir, al disminuir un 20% la probabilidad de fallecimiento reportada en los ensayos clínicos, el valor del ICER incrementa su valor de \$320,020 a \$1,441,869 por paciente. Por otro lado, al disminuir en 20% la eficacia del T-VEC, el ICER aumenta a un valor de \$718,392.

Al evaluar los eventos adversos más comunes para cada medicamento se observó que las modificaciones de dichas variables no representan un impacto en el valor del ICER del caso base, razón por la cual los eventos adversos no fueron incluidos en el análisis de sensibilidad probabilístico.

De esta manera se observó que las variables con un mayor impacto en el valor del ICER son: 1) costo del medicamento y 2) eficacias, razón por la cual fueron integradas al análisis de sensibilidad probabilístico. Para esto se utilizó una simulación de Montecarlo con 1000 iteraciones, cuyos valores de eficacia y costo del medicamento fueron modificados aleatoriamente siguiendo una distribución beta y normal, respectivamente. Con esto, se obtuvieron 1000 valores de los deltas de costo y de efectividad, que posteriormente fueron representados en un plano costo efectividad incremental (figura 4).



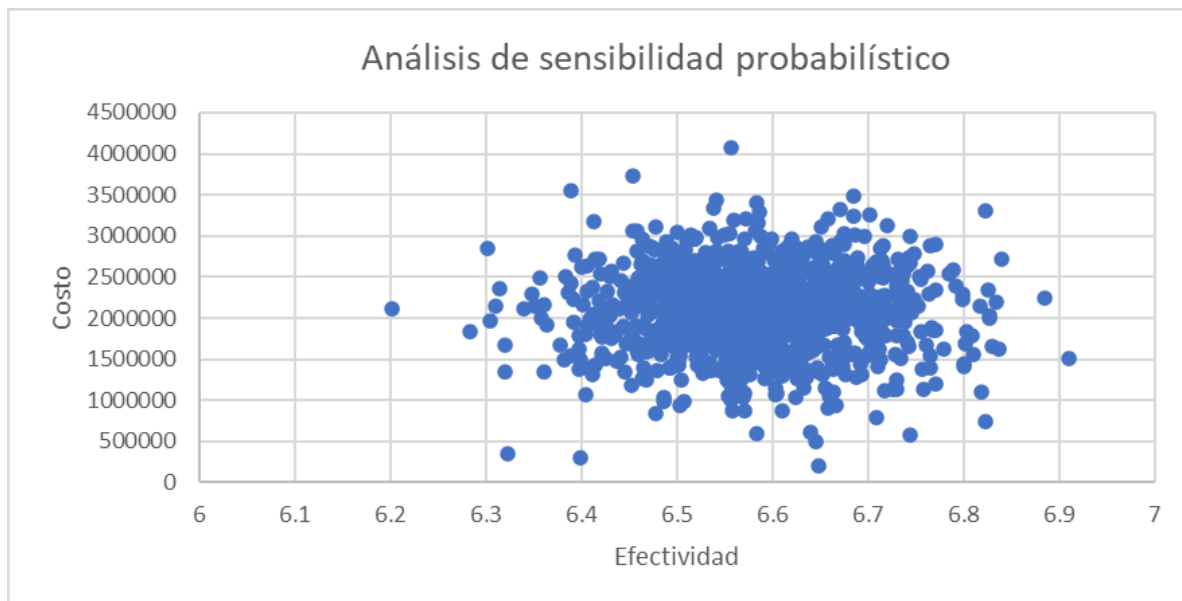


**Figura 3.** Diagrama de tornado resultante del análisis de sensibilidad determinístico

#### 4.4 Análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan en un plano costo efectividad incremental (figura 4). El eje de las abscisas representa los meses de vida ganados y las ordenadas representan el costo incremental de pacientes individuales tratados con T-VEC a través de los 4 años del horizonte temporal con respecto al ipilimumab, que se encuentra representado en el cero de ambos ejes. Cada punto representado en el plano corresponde al ICER de una de las 1000 iteraciones incluidas en la simulación.

En la figura 4 se observa una clara tendencia de mayor efectividad incremental, que varió en un rango de 6.20 a 6.91 meses de vida ganados con el medicamento T-VEC, mientras que el costo incremental obtuvo valores entre \$205,331 y \$4,069,220 por paciente. En la figura 4 se observa que el T-VEC siempre obtiene una mayor efectividad a un mayor costo que el ipilimumab.



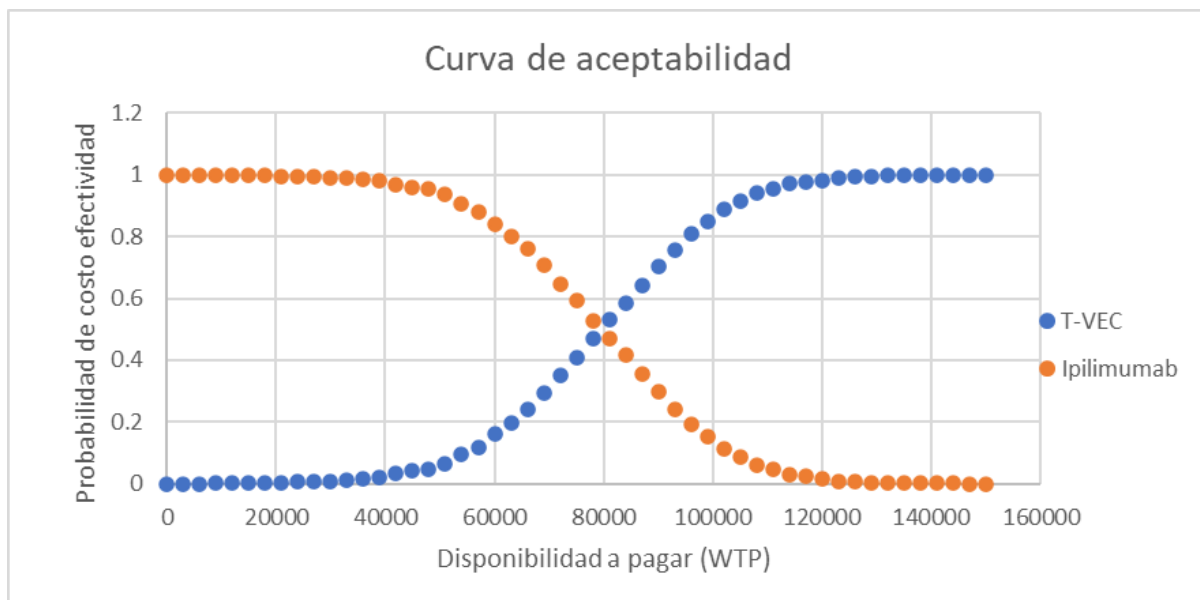
**Figura 4.** Análisis de sensibilidad probabilístico

#### 4.5 Disponibilidad a pagar

Como se mencionó anteriormente, la disponibilidad a pagar del Instituto Mexicano del Seguro Social se consideró equivalente a 1 PIB per cápita, es decir \$150,000. Cabe destacar que el valor de la disponibilidad a pagar es utilizado de una manera anual, lo que significa que el IMSS pagaría hasta \$150,000 MXN adicionales para el tratamiento y seguimiento de la enfermedad cada año, llegando a un total de \$600,000 al terminar los 4 años del horizonte temporal utilizado en el modelo.

Los resultados se presentan en una curva de aceptabilidad (figura 5), en la cual el eje de las abscisas representa el valor máximo que el IMSS está dispuesto a pagar por cada mes de vida ganado, y el eje de las ordenadas indica la probabilidad de que la opción terapéutica sea más costo efectiva. La gráfica contiene los valores correspondientes a un año de tratamiento y seguimiento de la enfermedad, por lo que el umbral de disponibilidad a pagar del IMSS es de \$150,000 MXN.

En la curva de aceptabilidad se observa que a valores de WTP bajos, el tratamiento de melanoma metastásico con ipilimumab tiene más probabilidades de ser más costo efectivo que T-VEC, sin embargo, las probabilidades de ser costo efectivo de T-VEC aumentan considerablemente conforme aumenta el WTP. A partir de una WTP de \$80,005.245 el T-VEC presenta mayores probabilidades de ser más costo-efectivo que el ipilimumab, llegando a una probabilidad de 1.000 en un WTP de \$147,000.



**Figura 5.** Curva de disponibilidad a pagar anual

## 5 Discusión

En el presente modelo de simulación de eventos discretos, el medicamento innovador T-VEC resultó más efectivo y más costoso que el ipilimumab para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social. El uso de T-VEC ofrece a los pacientes, una mediana de 6.5 meses adicionales de vida, con un costo promedio total de \$3,780,072 y un ICER de \$320,020 a través de los 4 años evaluados en el modelo. Con una disponibilidad a pagar de \$150,000 al año, la incorporación del T-VEC al Cuadro Básico de Medicamentos es una alternativa viable ya que el Instituto Mexicano del Seguro

Social pagaría anualmente \$80,005 por cada unidad adicional de eficacia ganada mes de vida ganado en los pacientes tratados con este medicamento.

### 5.1 Eventos adversos

Además de ofrecer una mayor eficacia con respecto al ipilimumab, el T-VEC es una opción atractiva para el bienestar de los pacientes debido a que generó una menor incidencia de eventos adversos a comparación de la cohorte tratada con ipilimumab (tabla 3), del cual se ha reportado una tasa de discontinuación debida a eventos adversos de aproximadamente 15% (Ferrari et al. 2018).

Debido al mecanismo de acción de los ICIs, los eventos adversos inmunes son bastante comunes en los pacientes a quienes se les administra ipilimumab. Entre ellos se encuentran los eventos dermatológicos, gastrointestinales y las afecciones endocrinas, siendo estas últimas de gran importancia debido a que una gran proporción de ellas son irreversibles (Ferrari et al. 2018). Por esta razón, a pesar de presentar porcentajes menores al 10% se integraron al modelo los eventos adversos de hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipofisitis e insuficiencia suprarrenal cuyos tratamientos en la cohorte de ipilimumab involucraron un gasto de \$7,177,831 a través de los 4 años evaluados. Debido a las grandes probabilidades de irreversibilidad de este tipo de eventos adversos es de suma importancia considerar que los pacientes que los presenten requerirán de mayores atenciones médicas con costos considerables, lo que queda ejemplificado con el reporte que el 86.6% de pacientes con hipofisitis ocasionada por el tratamiento con ipilimumab requiere de reemplazo hormonal a largo plazo (Ferrari et al. 2018).

A comparación de todos los tratamientos existentes para el melanoma en etapas metastásicas, el T-VEC es el medicamento que genera menos eventos adversos graves; mientras que la incidencia de EAs severos o que ponen en riesgo la vida de los pacientes tratados con ipilimumab es del 20 al 30% (National Institute for Health and Care Excellence

2016 Darnell et al. 2020). Con esto, el National Institute for Health and Care Excellence reporta que el T-VEC puede ser considerado como una opción efectiva para aquellos pacientes a quienes la inmunoterapia está contraindicada.

## 5.2 Limitaciones del estudio

El uso de GRDs para el costeo del tratamiento de los eventos adversos es una limitación de la presente evaluación económica debido a que la metodología de estimación de los GRDs agrupa diversos diagnósticos y tratamientos, los costos pueden no representar con exactitud el padecimiento a evaluar. Sin embargo, como se observó en el análisis de sensibilidad probabilístico (figura 3), los costos de los eventos adversos son variables que no involucran un gran impacto en el valor del ICER obtenido.

Por otro lado, el costo del T-VEC también representa una limitación al estudio debido a que el fabricante no reporta su precio actual y este tuvo que ser obtenido de la evaluación económica publicada por Almutairi et al. 2019. De acuerdo con el National Institute for Health and Care Excellence 2016, Amgen cuenta con un programa de descuentos para las instituciones de salud que adquieran al medicamento T-VEC, sin embargo, se reporta que el valor a descontar se encuentra bajo un acuerdo de confidencialidad por lo que no pudo ser integrado al modelo. A diferencia de los costos de los eventos adversos, las variaciones en el costo de T-VEC sí tienen un impacto en el valor del ICER obtenido (figura 3) por lo que la aplicación del esquema de descuentos de Amgen podría disminuir considerablemente el ICER y como consecuencia el IMSS pagaría menos de \$80,005 por cada unidad de eficacia ganada en cada paciente tratado con T-VEC.

## 5.3 Otros estudios económicos

Hasta la fecha no hay evaluaciones económicas publicadas del uso de T-VEC como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico. En 2016 el National

Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicó una guía con una serie de recomendaciones para el uso de T-VEC en el Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence 2016). Entre los datos publicados en dicha guía se reportan algunos resultados de dos evaluaciones económicas no publicadas llevadas a cabo por el fabricante (Amgen) y por el comité de NICE, sin embargo, se desconocen con exactitud todos los datos y la metodología que fueron utilizados dentro de los modelos. En la evaluación llevada a cabo por el comité de NICE se reporta que en el mes número 47 se obtuvo una tasa de supervivencia con T-VEC del 24% que se mantuvo hasta los 60 meses, a diferencia de lo reportado por el modelo de Amgen que indica un valor de 49%. En el presente modelo se realizó un bootstrap con los resultados de la simulación de eficacia de T-VEC para obtener dicha tasa de supervivencia, que resultó en 28.6% lo cual se encuentra más cercano a los resultados reportados por el comité de NICE.

Por otro lado, en 2018 (Andtbacka et al. 2015a) publicaron una evaluación económica que planteaba el uso de T-VEC junto con ipilimumab utilizando como comparador la monoterapia con ipilimumab para el tratamiento de melanoma metastásico por medio de un modelo de Markov. En dicha evaluación se obtuvo un ICER de \$2,129,606 dólares por cada año de vida de supervivencia libre de progresión de la enfermedad, sin embargo, quedó por arriba del umbral de la disponibilidad a pagar (\$1,683,191) por lo que la terapia de combinación se consideró no costo efectiva.

#### 5.4 Uso actual de T-VEC en el mundo

A pesar de la efectividad y seguridad que ofrecen las terapias innovadoras, una gran limitante que presentan es su elevado costo (Hampson et al. 2018; Salzman et al. 2018; Shukla et al. 2019). De hecho, una de las razones por las que este tipo de medicamentos son discontinuados posterior a su aprobación por las entidades regulatorias es debido a la dificultad de cubrir los costos por parte de las instituciones de la salud, tanto públicas como privadas (Shukla et al. 2019).

Hasta la fecha se ha reportado el uso de T-VEC como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en países con una economía desarrollada como: Estados Unidos, Japón y Europa (Austria, Alemania, Reino Unido, Suiza) (Louie et al. 2020; Namikawa and Yamazaki 2019; van Akkooi et al. 2020; Gutzmer et al. 2018; Ressler et al. 2021). Sin embargo, su uso no ha sido reportado en ningún país de Latinoamérica.

Como se puede observar con los resultados obtenidos del presente modelo, el tratamiento de melanoma metastásico con T-VEC es viable dentro de México e incluso es más costo efectivo que el tratamiento actual con ipilimumab, específicamente dentro del sistema del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para el uso de este medicamento dentro de las instituciones de salud mexicanas, a pesar de haber sido aprobado por la FDA y la EMA en el año 2015, es necesaria la obtención del registro sanitario otorgado por la COFEPRIS. Sin embargo, esta institución reconoce “como equivalentes a los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la COFEPRIS para el otorgamiento del registro sanitario a productos biológicos y medicamentos biotecnológicos; [...] A las pruebas e inspecciones realizadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América para permitir la comercialización de productos biológicos y medicamentos biotecnológicos en su territorio” (Diario Oficial de la Federación, 2012).

## **6 Conclusiones**

Con un incremento de 6.5 meses de vida a un costo de \$3,780,072 por paciente y un ICER anual de \$80,005 el T-VEC es una alternativa eficaz a un costo aceptable en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social.

## 7 Referencias

- Akkooi, Alexander C. J. van, Sebastian Haferkamp, Sophie Papa, Viola Franke, Andreas Pinter, Carsten Weishaupt, Margit A. Huber, et al. 2020. "A Retrospective Chart Review Study of Real-World Use of Talimogene Laherparepvec in Unresectable Stage IIIB–IVM1a Melanoma in Four European Countries." *Advances in Therapy* 38 (2): 1245–62.
- Almutairi, Abdulaali R., Nimer S. Alkhatib, Mok Oh, Clara Curiel-Lewandrowski, Hani M. Babiker, Lee D. Cranmer, Ali McBride, and Ivo Abraham. 2019. "Economic Evaluation of Talimogene Laherparepvec Plus Ipilimumab Combination Therapy vs Ipilimumab Monotherapy in Patients With Advanced Unresectable Melanoma." *JAMA Dermatology* 155 (1): 22–28.
- Álvarez-Avitiaa, M. Á., García-Pinzónb, S., González-Trujillo, J. L., Villalobos-Prietod, A., Rodríguez-Abrajáne, G., & Matus-Santosf, J. (2014). Tratamiento compasivo con ipilimumab en melanoma metastásico en México: una serie de casos. *www. smeo. org. mx*, 13(2), 112-116. Recuperado el 28 de agosto del 2023, de <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2014/vol13/no2/5.pdf>
- Amgen (2023). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: IMLYGIC® (talimogene laherparepvec) Suspension for intralesional injection. Recuperado el 29 de Junio de 2023, de [https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Imlygic/imlygic\\_pi.pdf](https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Imlygic/imlygic_pi.pdf)
- Andtbacka, Robert H. I., Howard L. Kaufman, Frances Collichio, Thomas Amatruda, Neil Senzer, Jason Chesney, Keith A. Delman, et al. 2015a. "Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (25): 2780–88.
- Bagchi, Sreya, Robert Yuan, and Edgar G. Engleman. 2021. "Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance." *Annual Review of Pathology* 16 (January): 223–49.



- Broman, Kristy K., and Jonathan S. Zager. 2020. "An Evaluation of Talimogene Laherparepvec for the Treatment of Melanoma." *Expert Opinion on Biological Therapy* 20 (1): 9–14.
- Camacho-Limas, Christian Patricio, Guillermo Olivares-Beltrán, Raquel Gerson-Cwilich, Alberto Villalobos-Prieto, María del Ángel Góngora-Jurado, and Alain Sánchez-Rodríguez. 2022. "Uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico: experiencia de tres años en un hospital privado de la Ciudad de México." *Gaceta Mexicana de Oncología* 16 (1).
- Carr S., Smith C., Wernberg J. (2019). Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
- Chang, Kenneth J., Neil N. Senzer, Kenneth Binmoeller, Howard Goldsweig, and Robert Coffin. 2012. "Phase I Dose-Escalation Study of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) for Advanced Pancreatic Cancer (ca)." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, May.
- Chesney, Jason, Sanjay Awasthi, Brendan Curti, Laura Hutchins, Gerald Linette, Pierre Triozzi, Marcus C. B. Tan, et al. 2018. "Phase IIIb Safety Results from an Expanded-Access Protocol of Talimogene Laherparepvec for Patients with Unresected, Stage IIIB-IVM1c Melanoma." *Melanoma Research* 28 (1): 44–51.
- Darnell, Eli P., Meghan J. Mooradian, Erez N. Baruch, Melis Yilmaz, and Kerry L. Reynolds. 2020. "Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls." *Current Oncology Reports* 22 (4): 1–11.
- Davis, Lauren E., Sara C. Shalin, and Alan J. Tackett. 2019. "Current State of Melanoma
- "Estudio Descriptivo de Costes En Melanoma Cutáneo de Diferentes Estadios." 2017. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 108 (3): 229–36.
- Diario Oficial de la Federación (2012). ACUERDO por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el

otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o., fracción XV, inciso b y 166, fracción II del Reglamento de Insumos para la Salud, con relación a los artículos 222 Bis y 229 de la Ley General de Salud, a los requisitos solicitados, pruebas y procedimientos de evaluación realizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América para permitir en su país la venta, distribución y uso de dichos insumos para la salud. Obtenido el 14 de Octubre de 2023, de [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5278668&fecha=22/11/2012#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278668&fecha=22/11/2012#gsc.tab=0)

Ferrari, Silvia Martina, Poupak Fallahi, Fabio Galetta, Emanuele Citi, Salvatore Benvenga, and Alessandro Antonelli. 2018. "Thyroid Disorders Induced by Checkpoint Inhibitors." *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 19 (4): 325–33.

Greig, Sarah L. 2016. "Talimogene Laherparepvec: First Global Approval." *Drugs* 76 (1): 147–54.

Gutzmer, Ralf, Kevin J. Harrington, Christoph Hoeller, Celeste Lebbé, Josep Malvehy, Katarina Öhrling, Gerald Downey, and Reinhard Dummer. 2018. "Practical Clinical Guide on the Use of Talimogene Laherparepvec Monotherapy in Patients with Unresectable Melanoma in Europe." *European Journal of Dermatology: EJD* 28 (6): 736–49.

Hampson, Grace, Adrian Towse, Steven D. Pearson, William B. Dreitlein, and Chris Henshall. 2018. "Gene Therapy: Evidence, Value and Affordability in the US Health Care System." *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7 (1): 15–28.

Hodi, F. Stephen, Steven J. O'Day, David F. McDermott, Robert W. Weber, Jeffrey A. Sosman, John B. Haanen, Rene Gonzalez, et al. 2010. "Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma." *The New England Journal of Medicine* 363 (8): 711–23.

Instituto Mexicano del Seguro Social (2010) . Abordaje Diagnóstico de Melanoma Maligno. Guía de Práctica Clínica. Recuperado el 20 de junio de 2023, de <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/547GER.pdf>

Instituto Mexicano del Seguro Social (2017). Grupos Relacionados con el Diagnóstico:

Producto Hospitalario. Recuperado el 23 de junio del 2023, de <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/economia/Libro-GRD2017.pdf>

Instituto Mexicano del Seguro Social (2018). Cuadro Básico de Medicamentos. División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud. Recuperado el 23 de junio de 2023, de [https://dof.gob.mx/nota\\_to\\_doc.php?codnota=5544615](https://dof.gob.mx/nota_to_doc.php?codnota=5544615)

Johnson, Douglas B., Igor Puzanov, and Mark C. Kelley. 2015a. "Talimogene Laherparepvec (T-VEC) for the Treatment of Advanced Melanoma." *Immunotherapy* 7 (6): 611–19.

Jurado F., Medina A., Gutiérrez R., Ruiz J (2011). Prevalencia del cáncer de piel en tres ciudades de México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 49 (3): 253-258. Recuperado el 20 de junio de 2023, de [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/view/1622](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1622)

Kaufman, Howard L., Sophia Z. Shalhout, and Gail Iodice. 2022. "Talimogene Laherparepvec: Moving From First-In-Class to Best-In-Class." *Frontiers in Molecular Biosciences* 9 (February): 834841.

Leiter, Ulrike, Ashfaq A. Marghoob, Konstantinos Lasithiotakis, Thomas K. Eigentler, Friedegund Meier, Christoph Meisner, and Claus Garbe. 2009. "Costs of the Detection of Metastases and Follow-up Examinations in Cutaneous Melanoma." *Melanoma Research* 19 (1): 50–57.

Louie, Karly S., Victoria Banks, Florian Scholz, Hartmut Richter, Katarina Öhrling, Peter Mohr, and Sebastian Haferkamp. 2020. "Real-World Use of Talimogene Laherparepvec in Germany: A Retrospective Observational Study Using a Prescription Database." *Future Oncology* 16 (8): 317–28.

Mansh, Matthew. 2011. "Ipilimumab and Cancer Immunotherapy: A New Hope for Advanced Stage Melanoma." *The Yale Journal of Biology and Medicine* 84 (4): 381.

Martinez H. (2005). El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 4, Suplemento 2: 11-13*. Recuperado el 20 de junio de 2023, de [https://www.gamo-smeo.com/previous/archivos/2005/GAMO\\_V4\\_Supl\\_2.pdf](https://www.gamo-smeo.com/previous/archivos/2005/GAMO_V4_Supl_2.pdf)

- Momtaz, Parisa, Vivian Park, Katherine S. Panageas, Michael A. Postow, Margaret Callahan, Jedd D. Wolchok, and Paul B. Chapman. 2015. "Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (30): 3454–58.
- Namikawa, Kenjiro, and Naoya Yamazaki. 2019. "Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan." *Current Treatment Options in Oncology* 20 (1): 7.
- National Institute for Health and Care Excellence (2016). Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma. Technology appraisal guidance. Recuperado el 29 de Junio de 2023, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/resources/talimogene-laherparepvec-for-treating-unresectable-metastatic-melanoma-pdf-82604596507333>
- O'Neill, Conor H., and Charles R. Scoggins. 2019. "Melanoma." *Journal of Surgical Oncology* 120 (5): 873–81.
- Quinn, Casey, Qiufei Ma, Amber Kudlac, Stephen Palmer, Beth Barber, and Zhongyun Zhao. 2016. "Indirect Treatment Comparison of Talimogene Laherparepvec Compared with Ipilimumab and Vemurafenib for the Treatment of Patients with Metastatic Melanoma." *Advances in Therapy* 33 (4): 643–57.
- Rai, Vikrant, and Sandeep Mukherjee. 2022. "Targets of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: An Update." *World Journal of Hepatology* 14 (1): 140–57.
- Raja, Junaid, Johannes M. Ludwig, Scott N. Gettinger, Kurt A. Schalper, and Hyun S. Kim. 2018. "Oncolytic Virus Immunotherapy: Future Prospects for Oncology." *Journal for Immunotherapy of Cancer* 6 (1): 140.
- Ressler, Julia Maria, Matthias Karasek, Lukas Koch, Rita Silmbrod, Joanna Mangana, Sofiya Latifyan, Veronica Aedo-Lopez, et al. 2021. "Real-Life Use of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in Melanoma Patients in Centers in Austria, Switzerland and Germany." *Journal for Immunotherapy of Cancer* 9 (2). <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001701>.
- Saginala, Kalyan, Adam Barsouk, John Sukumar Aluru, Prashanth Rawla, and Alexander Barsouk. 2021. "Epidemiology of Melanoma." *Medical Sciences* 9 (4): 63.

- Salzman, Rachel, Francesca Cook, Timothy Hunt, Harry L. Malech, Philip Reilly, Betsy Foss-Campbell, and David Barrett. 2018. "Addressing the Value of Gene Therapy and Enhancing Patient Access to Transformative Treatments." *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 26 (12): 2717–26.
- Schadendorf, Dirk, Hussein Tawbi, Evan J. Lipson, F. Stephen Hodi, Piotr Rutkowski, Helen Gogas, Christopher D. Lao, et al. 2023. "Health-Related Quality of Life with Nivolumab plus Relatlimab versus Nivolumab Monotherapy in Patients with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma: RELATIVITY-047 Trial." *European Journal of Cancer* 187 (July): 164–73.
- Shukla, Vaishali, Enrique Seoane-Vazquez, Souhiela Fawaz, Lawrence Brown, and Rosa Rodriguez-Monguio. 2019. "The Landscape of Cellular and Gene Therapy Products: Authorization, Discontinuations, and Cost." *Human Gene Therapy. Clinical Development* 30 (3): 102–13.
- Soto-Alvarez J. (2012). Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Springer SBM Spain, S.A.U.
- Standfield, Lachlan, Tracy Comans, and Paul Scuffham. 2014. "Markov Modeling and Discrete Event Simulation in Health Care: A Systematic Comparison." *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 30 (2): 165–72.
- Stewart, John, John Strickler, Niharika Mettu, Shannon MacLaughlan, Donna Niedzwiecki, Edward Levine, and Daniel Blazer. 2020. "409 A Phase I Trial of Talimogene Laherparepvec for the Treatment of Peritoneal Surface Malignancies (TEMPO)." *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 8 (Suppl 3).
- Teimouri, F., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2013). Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma research*, 23(5), 381-389.
- Trager, Megan H., Larisa J. Geskin, and Yvonne M. Saenger. 2020. "Oncolytic Viruses for the Treatment of Metastatic Melanoma." *Current Treatment Options in Oncology* 21 (4): 26.

- Villani, Alessia, Luca Potestio, Gabriella Fabbrocini, Giancarlo Troncone, Umberto Malapelle, and Massimiliano Scalvenzi. 2022a. "The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update." *International Journal of Molecular Sciences* 23 (12).
- Zhang, J., FG Stevens, M., & D Bradshaw, T. (2012). Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Current molecular pharmacology*, 5(1), 102-114.
- Zuluaga-Sepúlveda, María Alejandra, Ivonne Arellano-Mendoza, and Jorge Ocampo-Candiani. 2016. "[Update on surgical treatment of primary and metastatic cutaneous melanoma]." *Cirugia y cirujanos* 84 (1): 77–84.