



Análisis de costo-utilidad del Dupilumab comparado con cirugía endoscópica en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales de difícil manejo

Leidy Lucía Álvarez Ricardo

Juan Pablo Querubín Orrego

Monografía presentada para optar al título
Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Aurelio Mejía

Magíster en Economía de la Salud

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Colombia

2022

Cita	(Álvarez & Querubín, 2022)
Referencia	Álvarez L. & Querubín J. (2022). Análisis de costo-utilidad de Dupilumab comparado con cirugía endoscópica para el manejo de pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales difícil de tratar. [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Sergio Iván Restrepo Ochoa

Jefe departamento: Wilman Arturo Gómez Muñoz

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

Este trabajo va dedicado a nuestras familias, que con paciencia y comprensión nos acompañaron en este nuevo viaje de vida

Agradecimientos

Universidad de Antioquia

A nuestro asesor Aurelio Mejía

Entidad promotora de salud que nos acompañó en el proceso y en la recolección de la información

A los docentes de la especialización que fueron pacientes y dedicados para garantizar nuestro aprendizaje

Contenido

1. Resumen	5
2. Introducción.....	9
3. Metodología.....	11
3.1 Modelo de decisión.....	11
3.1.1 Insumos del modelo	15
3.2 Análisis de sensibilidad y regla de decisión	19
4. Resultados.....	20
4.1 Análisis de sensibilidad	20
5. Discusión	23
6. Conclusiones.....	26
7. Declaración de la originalidad, conflicto de interés y financiación	27
8. Referencias bibliográficas	28
9. Anexos	35
Anexo 1: Protocolo y flujograma de búsqueda.....	35
Anexo 2. Tabla de costos incluidos	36
Anexo 3. Parámetros usados en el modelo de evaluación económica.....	38

1. Resumen

Introducción: la rinosinusitis crónica es una patología inflamatoria mayor de 12 semanas de la mucosa nasal y los senos paranasales que tiene una prevalencia media mundial cercana al 4%, puede o no presentarse con pólipos (RSCcP), compromete la función respiratoria, el sueño, la concentración, la capacidad laboral y la calidad de vida, generando altos costos de atención a los sistemas de salud.

Objetivo: analizar la relación de costo-utilidad del uso de Dupilumab comparado con la cirugía endoscópica más manejo médico estándar para el tratamiento de pacientes con RSCcP de difícil manejo.

Materiales y métodos: cohorte retrospectiva con casos incidentes diagnosticados con RSCcP entre el 2019-2021 en una EPS local con presencia nacional. Se realiza un estudio de costo-efectividad basado en la construcción de un árbol de decisión y un modelo probabilístico de Markov, en la programación y obtención de los resultados se utilizó TreeAge Pro2020 para calcular las cantidades anuales de los códigos y la mediana teniendo en cuenta la prueba estadística Shapiro-Wilk. Además del análisis de sensibilidad probabilístico para los desenlaces, probabilidades y los costos, asumiendo por literatura distribución de probabilidad uniforme para los costos y beta para las efectividades y probabilidades con 10.000 simulaciones de Montecarlo que se representaron mediante gráficos de dispersión y curvas de aceptabilidad.

Resultados: el costo de la cirugía endoscópica nasal es de 73.388.288 vs. 571.676.864 en el tratamiento con Dupilumab, este último 7,8 veces más costoso y, al

comparar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en la que se define su efectividad, la cirugía presenta mejores resultados: 11,78 vs. 9,05 con el Dupilumab.

Discusión: la opción quirúrgica tiene una rentabilidad superior en Colombia, independientemente de los diferentes escenarios de costos y efectividades planteados, sugiriendo que esta debe ser la opción preferida en pacientes con RSCcP con síntomas recurrentes que han sido adherentes a terapias convencionales.

Conclusiones: la cirugía nasal endoscópica para el manejo de RSCcP e inflamación tipo 2, es una alternativa dominante en todos los escenarios analizados frente al uso de Dupilumab, cuando se usa como estrategia de primer manejo luego de una falla de tratamiento.

Palabras clave: sinusitis, pólipo nasal, anticuerpo monoclonal, cirugía endoscópica por orificios naturales.

Abstract

Introduction: Chronic rhinosinusitis is an inflammatory pathology of the nasal mucosa and paranasal sinuses lasting more than 12 weeks, which has a global average prevalence close to 4%, may or may not present with polyps (RSCcP), compromises respiratory function, sleep, concentration, work capacity and quality of life, generating high costs of care for health systems.

Objective: to analyze the cost-utility ratio of the use of Dupilumab compared to endoscopic surgery plus standard medical management for the treatment of patients with difficult-to-manage CRScP.

Materials and methods: retrospective cohort with incident cases diagnosed with CRScP between 2019-2021 in a local EPS with a national presence. A cost-effectiveness study is carried out based on the construction of a decision tree and a probabilistic Markov model, in programming and obtaining the results TreeAge Pro2020 was produced to calculate the annual amounts of the codes and the median considering the Shapiro-Wilk statistical test. In addition to the probabilistic sensitivity analysis for outcomes, probabilities, and costs, assuming from the literature a uniform probability distribution for costs and beta for effectiveness and probability with 10,000 Monte Carlo simulations that were represented by scatter plots and acceptability curves.

Results: the cost of nasal endoscopic surgery is 73,388,288 vs. 571,676,864 in treatment with Dupilumab, the latter 7.8 times more expensive and, when comparing quality-

adjusted life years (QALYs) in which its effectiveness is defined, surgery presents better results: 11.78 vs. 9.05 with Dupilumab.

Discussion: the surgical option has a higher profitability in Colombia, regardless of the different cost and efficacy scenarios proposed, suggesting that this should be the preferred option in patients with CRScP with recurrent symptoms who have been adherent to conventional therapies.

Conclusions: endoscopic nasal surgery for the management of CRScP and type 2 inflammation is a dominant alternative in all the scenarios analyzed against the use of Dupilumab, when used as a first management strategy after treatment failure.

Keywords: sinusitis, nasal polyp, antibodies monoclonal, natural orifice endoscopic surgery.

2. Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es una condición heterogénea definida como la inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales con una duración mayor a las 12 semanas (Bailey et al., 2021). Sintomáticamente se caracteriza por obstrucción nasal, alteración del olfato, rinorrea anterior o posterior, y dolor facial, los cuales a su vez, producen una cascada de síntomas extra nasales como: pérdida del sueño, dificultad respiratoria bronquial, disminución de la concentración y alteraciones del ánimo, impactando la calidad de vida de los pacientes y su capacidad laboral (Epperson et al., 2021; Ramaswamy et al., 2021; Smith & Alt, 2020). Kuiper et al. (2019) describieron que, en un año vivido con esta condición, más del 80% de los pacientes presentan ausencias laborales secundarios a su enfermedad, fuese por exacerbación del cuadro clínico, consultas médicas o exámenes.

La RSC es un problema médico cada vez más relevante y su frecuencia parece estar en aumento con una prevalencia mundial muy variable (1 al 15%) pero con una mediana entre el 1% y el 4% de la población general (Bhattacharyya & Gilani, 2018; Chen et al., 2020; Stevens et al., 2016). Con el fin de tratar a estos pacientes, las recomendaciones actuales dividen la RSC en dos fenotipos definidos por la presencia o ausencia de pólipos nasales: RSC con pólipos (RSCcP), la cual representa alrededor del 15 a 30% de todas las RSC y RSC sin pólipos (RSCsP). En el 80% de los casos, la RSCcP está asociada con inflamación tipo 2. Los pacientes con RSCcP e inflamación tipo 2 tienen mayor resistencia a los tratamientos y mayores tasas de recurrencia de la poliposis en los primeros cinco años luego del manejo quirúrgico, lo que ocasiona que requieran nuevas intervenciones con una frecuencia de recurrencia muy variable entre los estudios (4 a 60%) (Rosati et al., 2020).

El tratamiento de la RSC representa una alta carga en los sistemas de salud de un país por ser una enfermedad crónica, el rango de costos asociados a la atención médica en estados unidos oscila entre 6,9 a 9,9 mil millones de dólares al año (Fokkens et al., 2020) y el costo total, incluyendo costos indirectos asciende a 22 mil millones de dólares año (Scangas et al., 2021; Smith et al., 2015), sin contar los costos asociados a las comorbilidades como asma o enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), que en muchas ocasiones acompañan a estos pacientes (Laidlaw et al., 2021). Actualmente, los biológicos se utilizan principalmente en pacientes con RSCcP refractaria, en los que la terapia farmacológica proporciona un control inadecuado de los síntomas, con el objetivo de reducirlos y conducir a una mejora en su estado de salud como la calidad de vida. Algunos pacientes con RSC grave refractaria se someten a un tratamiento quirúrgico dirigido a lograr estos objetivos. Si los pacientes responden bien a los biológicos, se puede evitar la intervención quirúrgica.

En Colombia se encuentra aprobado para esta indicación, Dupilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad del receptor de la IL-4, una proteína asociada a la inflamación tipo 2. Recientemente esta terapia fue incluida en el plan básico de salud del país, lo que puede incurrir a un aumento del riesgo sanitario, por la carga de esta enfermedad y por los elevados costos que implica el uso de biológicos en el mundo, sobre todo en un país como Colombia en donde los últimos 10 años se ha presentado una insuficiencia en los recursos disponibles para financiar la atención en salud (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021).

El objetivo del estudio es analizar desde la perspectiva del sistema general de seguridad social en Colombia, la relación de costo-utilidad del uso de Dupilumab comparado con la cirugía endoscópica más manejo médico estándar para el tratamiento de pacientes con RSCcP de difícil manejo e inflamación tipo 2.

3. Metodología

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada con la estrategia PICO. Donde la población correspondió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de RSCcP refractaria e inflamación tipo 2, teniendo en cuenta los criterios clínicos propuestos en la guía EPOS 2020 (Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y poliposis nasal 2020) (Fokkens et al., 2020). Las intervenciones para comparar fueron el uso de Dupilumab o cirugía nasal endoscópica más tratamiento médico en el posoperatorio.

De acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014), en esta evaluación se analizaron como medida de desenlace principal los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

La perspectiva de esta evaluación económica corresponde a la del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS), esto implica que solo se incluyeron costos directos.

En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual. Para la programación y obtención de los resultados se utilizó TreeAge Pro2020.

3.1 Modelo de decisión

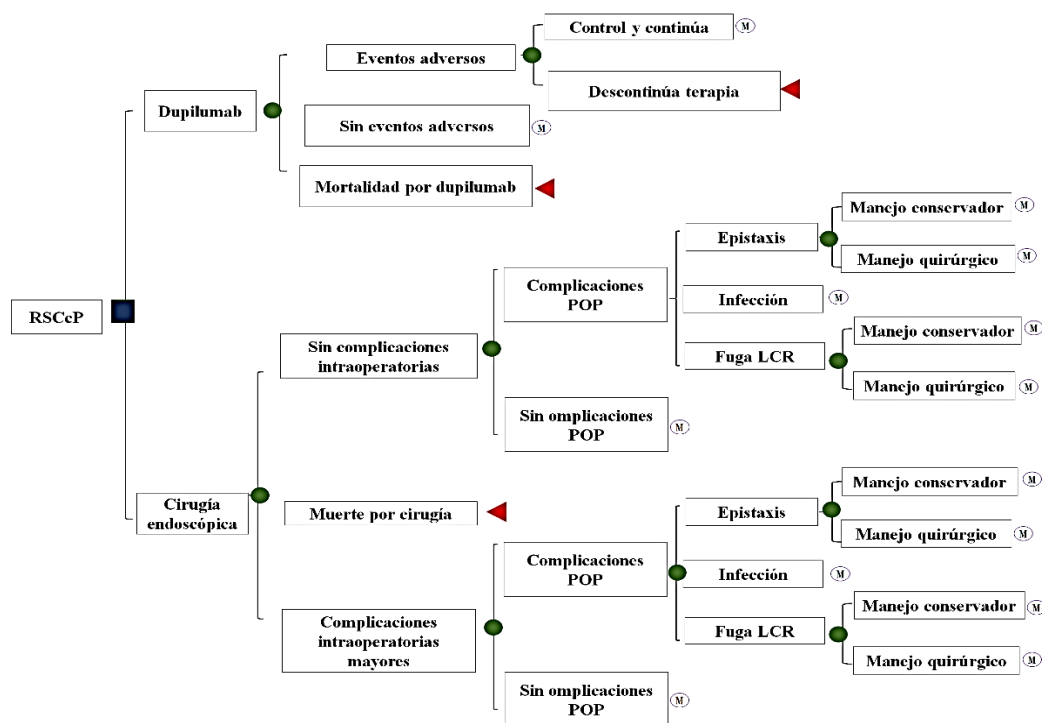
Con el fin de estimar los costos y resultados esperados se diseñó un modelo teniendo en cuenta la revisión de la literatura en evaluaciones económicas completas (Scangas et al., 2021; Yong et al., 2021) y lo discutido con dos expertos clínicos estrechamente involucrados en el manejo de esta enfermedad, un alergólogo y un otorrinolaringólogo. Se construyó un árbol de decisión y un modelo de Markov con estados de transición de dos estrategias de

tratamiento: 1) el uso de Dupilumab y 2) la cirugía nasal endoscópico con un régimen de tratamiento médico. Los pacientes incluidos en el modelo consistían en pacientes con RSCcP refractarios a tratamiento inicial e inflamación tipo 2, los cuales no respondieron adecuadamente a un manejo médico estándar y no habían sido tratados previamente con manejo quirúrgico. Después de llegar a las ramas terminales del árbol de decisión (ver figura 1), que modeló el primer año de tratamiento luego de la cirugía y de las primeras aplicaciones de Dupilumab, los pacientes entraron en un modelo de Markov consistente en estados de salud mutuamente excluyentes, cuatro estados para el brazo de Dupilumab (control, tratamiento estándar, rescate o muerte) y tres estados para la cirugía endoscópica (tratamiento estándar luego de la cirugía, falla y muerte), para el horizonte de tiempo restante duración (ver figura 2). Los pacientes del brazo de Dupilumab que continuaban usando el medicamento se consideraban pacientes controlados, que a su vez tenían las opciones de continuar el tratamiento por el resto de la enfermedad, interrumpir el uso de Dupilumab por falla a la terapia y pasar a tratamiento estándar o morir por el uso de Dupilumab o por cualquier causa. El manejo estándar, consistía en una combinación entre irrigaciones nasales y uso de corticoesteroides intranasales. Los pacientes que usaban Dupilumab también podían ser rescatados, con tratamiento quirúrgico (cirugía endoscópica de revisión, dos cursos de corticoesteroides sistémicos y posteriormente continuar con tratamiento estándar por el resto de la enfermedad).

Los pacientes del brazo quirúrgico tenían la opción de continuar manejo estándar por el resto de la enfermedad por buen control, morir o fallar a una primera cirugía, requiriendo cirugías de revisión y uso de cursos cortos de corticoesteroides sistémicos.

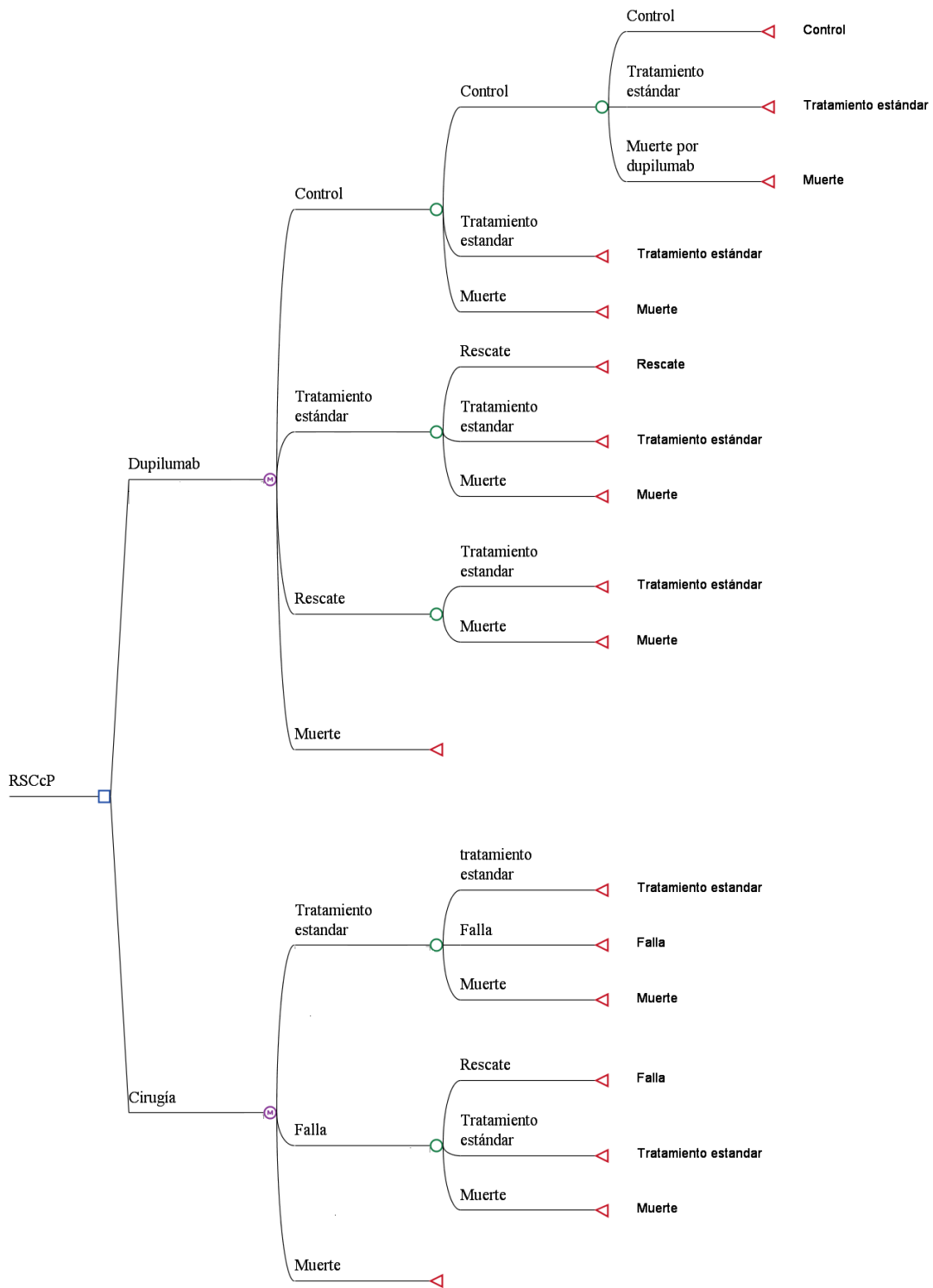
Para el modelo de Markov se planteó un horizonte temporal de 30 años con ciclo de un año de duración, esto considerando la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad de 47 años y la expectativa de vida promedio en Colombia de 77 años.

Figura 1. Árbol de decisión



Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Estados de transición de Markov



Fuente: elaboración propia.

3.1.1 Insumos del modelo

3.1.1.1 Probabilidades

Todas las probabilidades de transición para este análisis se extrajeron de la literatura publicada en evaluaciones económicas completas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios pivotaes (Rudmik et al., 2015; Scangas et al., 2021; Yong et al., 2021; Bachert et al., 2019; Desrosiers et al., 2021). Para obtener los resultados de la literatura se estableció una búsqueda tipo pregunta PICO utilizando términos MeSH y términos libres: nasal polyp, chronic rhinosinusitis, type 2 inflammation, Antibodies, monoclonal Humanized, dupilumab, dupixent, endoscopy surgery y natural orifice endoscopic surgery. Se realizaron las búsquedas en estudios de costos, costo-efectividad, evaluación de tecnologías sanitarias o evaluaciones económicas en Pubmed, CRD, wiley, NICE e INHATA (anexo 1).

En la tabla del anexo 3 se describen las probabilidades usadas en el modelo del primer año y en la transición de cada estado que se utilizó para la construcción de este modelo de Markov.

3.1.1.2 Desenlaces

Los resultados de salud en este análisis se midieron utilizando los AVAC durante el tiempo del horizonte de estudio y los ciclos, tal como lo realizó el estudio de Yong et al., los valores de los AVAC se calcularon utilizando los valores de utilidad específicos para cada estado de salud aplicado al tiempo al que permanece el paciente en ese estado de salud (Yong et al., 2021). Las utilidades de brazo de Dupilumab derivaron del cuestionario de calidad de

vida recomendado para los pacientes con RSC, *Sino-Nasal Outcome Test 22* (SNOT-22) que se aplicó en el estudio pivotal (Bachert et al., 2019), las cuales se asignaron valores equivalentes al EQ-5D-3L (assessing health-related quality of life) derivados del modelo de regresión propuesto para la conversión de las utilidades, del estudio de Crump et al. (2017). Los valores de utilidad aplicados a los pacientes del brazo de cirugía endoscópica más manejo médico derivaron del estudio de Remenschneider et al., y Luk et al. (Luk et al., 2015; Remenschneider et al., 2015).

De acuerdo con los estudios anteriores un paciente con RSCcP luego de una cirugía nasal endoscópica tiene un valor de utilidad de 0,81 a los 3 meses, 0,88 al primer año y 0,89 a los dos años, permaneciendo constante. Los valores de utilidad para los pacientes que suspenden tratamiento y continúan terapia médica estándar en ambos brazos de tratamiento corresponden a un valor de SNOT 22 reportada en la literatura de 44 (Bachert et al., 2019) y los pacientes que fallan a tratamiento y requieren una primera cirugía tienen un valor de utilidad de 0,83 (Remenschneider et al., 2015).

En la tabla del anexo 3, se describen los valores de utilidad aplicados para cada estado modelado.

3.1.1.3 Costos

La metodología para el cálculo de costos utilizada en esta evaluación fue la de microcosteo a partir de la construcción de un caso tipo. Se estimaron los costos del tratamiento de RSCcP para cada uno de los estados de la enfermedad y opciones modeladas en el primer año. Para la identificación de los recursos se consultó la opinión de expertos y la revisión de la guía europea EPOS 2020. El panel de experto contó con el apoyo de un especialista en el área de

alergología y un especialista en otorrinolaringología. La estructura de la información incluida en la identificación de los costos, para cada opción de tratamiento y estadio de la enfermedad incluye la relacionada con atención médica (consultas por médico general, por especialistas, consulta por urgencias, hospitalizaciones), relacionadas con procedimientos y relacionada con medicamentos (tabla 2 de los anexos).

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se consultaron las bases de datos de una entidad promotora de salud de Colombia. En la construcción de los datos obtenidos, se conformó una cohorte retrospectiva con casos incidentes diagnosticados entre el 2019-2021 cuyos diagnósticos CIE-10 se relacionarán con RSC y pólipos nasales (J320, J321, J322, J323, J324, J328, J329, J33, J330, J331, J338, J338) y con prestaciones indicadoras de la enfermedad (cirugía de pólipos intranasales, corticoesteroides sistémicos, corticoesteroides intranasales). Una vez obtenido los datos, se extrajeron los códigos de la clasificación única de procedimientos de salud (CUPS) y código de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) relacionados con los procedimientos y los medicamentos incluidos en la identificación. Con estos se calcularon las cantidades anuales de cada código. Estas cantidades se reportaron con la mediana o media de los datos teniendo en cuenta si la distribución fue normal o no (medida mediante la prueba estadística Shapiro-Wilk).

Una vez identificados y medidos los recursos se buscó el precio unitario de cada uno y se multiplicó por su cantidad correspondiente para obtener el costo total. Se consultaron como fuentes de información:

- Circular de regulación de precios de medicamentos (circular 10 del 2020) utilizada para los medicamentos reportados con precio tope (Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Circular 10 de 2020).
- Información reportada por el sistema de información de precios de medicamentos de Colombia (SISMED) del 2021, para costos de medicamentos que no estén en la circular: para la estimación de los costos con esta información se creó una base de datos teniendo en cuenta el ATC de los medicamentos incluidos en la evaluación con precios reportados. Se utilizó para la extracción de la información los filtros rol del actor reportante 1 (que corresponde al laboratorio) y el filtro operación de venta en tipo de operación. Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó el costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó un ponderado del precio mínimo, medio y máximo calculado con los precios mínimos, medios y máximos reportados en ese año para cada uno de los medicamentos no incluidos en la circular de presupuestos máximos.
- Base del estudio de suficiencia de la UPC del Ministerio de Salud y Protección Social para procedimientos y pruebas diagnósticas: se obtuvieron los precios usando los CUPS obtenidos de la identificación de cada alternativa. Los precios incluidos en cada alternativa se pueden apreciar en la tabla de anexos (anexo 2). Los costos totales aplicados para cada estado de salud de Markov se pueden apreciar en la tabla de anexos 3.

3.2 Análisis de sensibilidad y regla de decisión

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos los cuales se representaron mediante un diagrama de tornado. En este análisis se incluyó el análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento, los desenlaces, los costos y las probabilidades. Para la tasa de descuento se emplearon tasas de 0 y 3,5%, para las efectividades, los costos, y las utilidades se utilizaron valores medios definidos en la literatura con la desviación estándar y el mínimo y máximo. En algunos casos con las probabilidades, utilizamos una desviación estándar de +/- 10%, debido a que se colocaron los valores exactos de las proporciones descritas en los estudios pivotaes. De igual forma, teniendo en cuenta la distribución de los datos, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para los desenlaces, probabilidades y los costos, asumiendo por literatura distribución de probabilidad uniforme para los costos y beta para las efectividades y probabilidades (ver parámetros tabla anexo 3). Para esto se realizaron 10.000 simulaciones de Montecarlo que se representaron mediante gráficos de dispersión y curvas de aceptabilidad.

El resultado final obtenido de la evaluación económica fue la relación de costo-utilidad de Dupilumab en comparación con la cirugía endoscópica con tratamiento médico postoperatorio continuo para la población de estudio, que se expresó como una razón incremental de costo-efectividad (RICE). El umbral de costo-efectividad que se tuvo en cuenta para considerar una alternativa costo-efectiva fue la recomendada en estudios de costo-utilidad en Colombia, de 5.180,8 dólares por AVAC, que corresponde en moneda colombiana a \$20.984.726,78 COP (Espinosa et al., 2022).

4. Resultados

Con una tasa de descuento de 5% aplicados tanto a los costos como a las efectividades en pacientes con RSCcP e inflamación tipo 2 y un horizonte temporal de 30 años, la cirugía nasal endoscópica demostró ser la estrategia dominante sobre Dupilumab con un costo de 73.388.828,15 y efectividad total de 11,78 AVAC. Como Dupilumab resultó ser un tratamiento más costoso y menos efectivo que la estrategia quirúrgica se considera como alternativa dominada en el caso base (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de costo-efectividad

Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
Cirugía endoscópica	73.388.828,15	-	11,78	-	-
Dupilumab	571.676.864,57	498.288.036,42	9,05	-2,73	Alternativa dominada

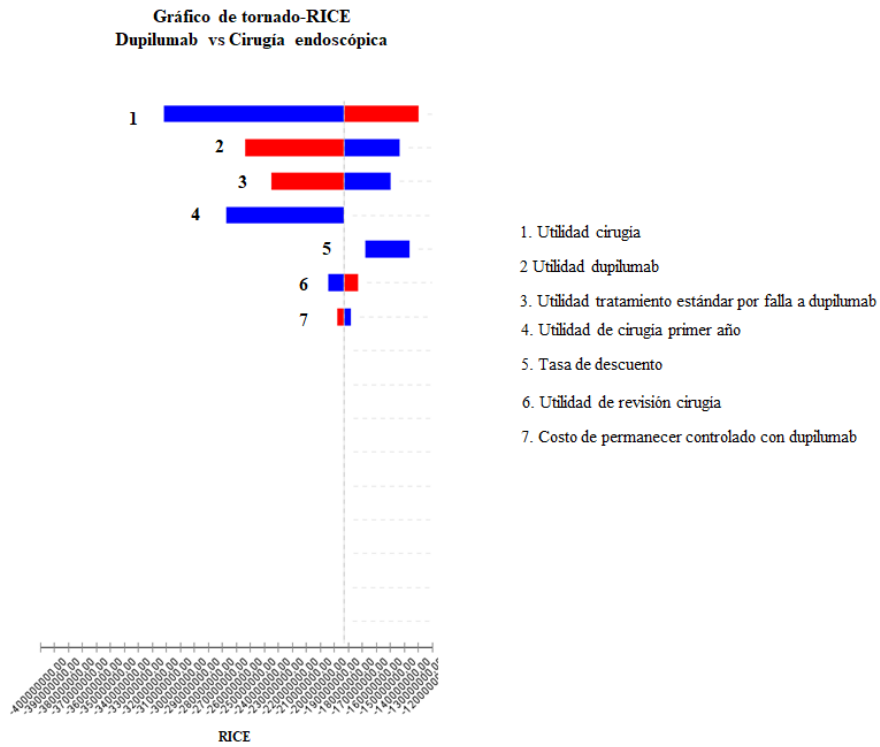
Fuente: elaboración propia.

4.1 Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad nos permiten evaluar la robustez de los datos. En el análisis determinístico de tornado (figura 3), se muestra que los parámetros más sensibles que impactan en los resultados de la RICE son la utilidad de la cirugía y el costo del tratamiento estándar, sin embargo, a pesar de que impactan los resultados de la RICE, en todos los casos, la cirugía nasal endoscópica sigue siendo una alternativa dominante sobre el uso de Dupilumab. Estos resultados son consistentes con lo que se evidencia en el análisis de sensibilidad probabilístico en gráfico de dispersión (figura 4) y la curva de aceptabilidad

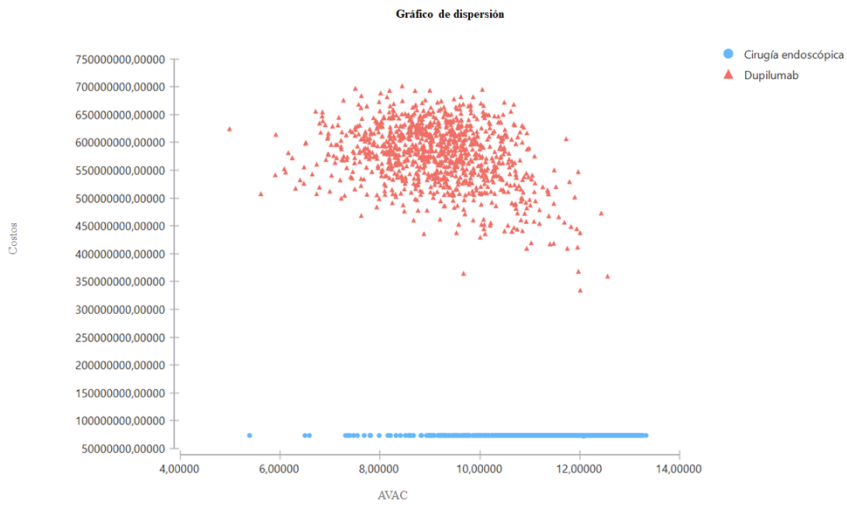
(figura 5), donde en todos los escenarios posibles la cirugía nasal endoscópica es la alternativa dominante.

Figura 3. Análisis de tornado



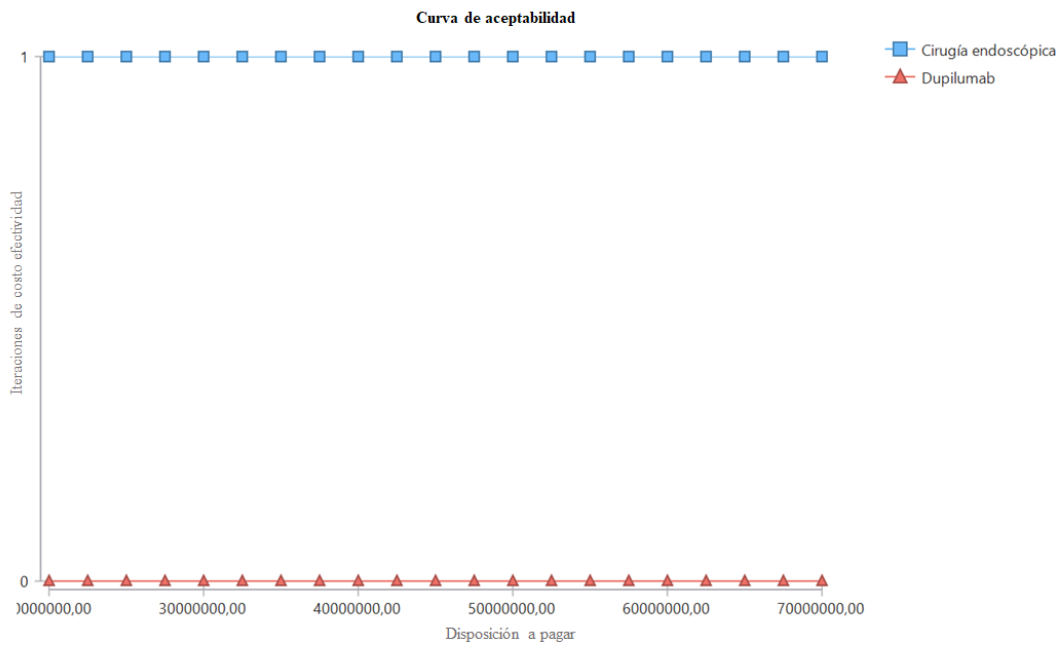
Fuente: elaboración propia.

Figura 4. Gráfico de dispersión



Fuente: elaboración propia.

Figura 5. Curva de aceptabilidad



Fuente: elaboración propia.

5. Discusión

El manejo de los pacientes con RSC sigue siendo un reto, debido a la baja tasa de control observada en algunos estudios con el tratamiento convencional de esteroides nasales, por lo que se lleva a la necesidad de utilizar terapias complementarias (Fokkens et al., 2020). La inflamación tipo 2 parece ser el mecanismo más frecuentemente asociado con las complicaciones que componen la gravedad de la RSC, como lo son la presencia de pólipos, la falta de respuesta al tratamiento farmacológico, la necesidad de cirugías recurrentes y la pérdida del olfato (Delemarre et al., 2020; Liu & Liu, 2017). Entre las terapias complementarias recomendadas en guías internacionales para el manejo con RSC con pólipos e inflamación tipo 2, se encuentran disponible en Colombia la cirugía nasal endoscópica y la terapia biológica con Dupilumab y de reciente aprobación Omalizumab. Evaluar la costo-efectividad de estas intervenciones incluidas en el plan básico de salud, es un punto crítico teniendo en cuenta la disponibilidad de los recursos y los problemas de financiamiento en salud a los que se está enfrentando el país en los últimos años (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021). El presente estudio logró demostrar que la cirugía nasal endoscópica para el manejo de RSCcP e inflamación tipo 2, es una alternativa dominante en todos los escenarios analizados frente al uso de Dupilumab, cuando se usa como estrategia de primer manejo luego a una falla de tratamiento. La opción quirúrgica tiene una rentabilidad superior en Colombia, independientemente de los diferentes escenarios de costos y efectividades planteados, sugiriendo que esta debe ser la opción preferida en pacientes con RSCcP con síntomas recurrentes que han sido adherentes a terapias convencionales. Este hallazgo se suma y apoya a los resultados de los estudios de evaluaciones económicas completas realizadas en estados unidos, donde se demostró que Dupilumab no era una opción

costo efectiva y además era dominada sobre la cirugía nasal endoscópica con un costo total de \$536.420,22 dólares y un total de 8,95 AVAC vs \$50.436,99 dólares y 9,80 AVAC con la cirugía endoscópica (Scangas G. et al., 2020), comparativamente consistente con los resultados del estudio de Yong et al., donde se comparó la alternativa Dupilumab con terapia de desensibilización a la Aspirina y cirugía nasal endoscópica en pacientes con RSCcP y EREA, demostrando que la desensibilización ASA después de la cirugía nasal fue la estrategia más favorable para estos pacientes y que Dupilumab como terapia inicial sin desensibilización a ASA y cirugía previa no fue incrementalmente rentable, con una RICE de \$273.181,32 dólares por AVAC (Yong et al., 2021).

Hay que tener en cuenta que Dupilumab en el estudio primario (Bachert et al., 2019), demostró buenos resultados de eficacia cuando se comparaba con terapias convencionales, y que esta puede ser una estrategia recomendada en aquellos pacientes con cirugías nasales previas que persisten sintomáticos (Fokkens et al., 2020). En este estudio se evidenció que solo el 1,5% vs. 11,4% de los pacientes con cirugías previas que usaron Dupilumab requirieron cirugía posterior cuando se comparaba con manejo convencional. Teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes y los riesgos asociados a realizar procedimientos de intervención de forma continua, Dupilumab puede ser una buena alternativa en este caso, sin embargo, en este estudio no se evalúa la rentabilidad en este escenario, lo que limitaría estos resultados a solo la población de primera línea luego de una falla al tratamiento. Otra limitación de este estudio se relaciona con el horizonte temporal usado, el cual supera el tiempo de análisis de los pacientes que se sometieron en los estudios primarios de Dupilumab, al igual que la ausencia de comparación con otras alternativas biológicas aprobadas en Colombia como es el caso de Omalizumab, la cual no se incluyó porque al momento de planear este análisis no tenía aprobación para su uso en Colombia.

Para la realización de este estudio económico se tuvo en cuenta la mejor evidencia clínica y económica disponible al momento del análisis como la guía EPOS-2020, los estudios SINUS 24 y SINUS 52, los estudios de seguridad de Dupilumab y el concepto de expertos en las diferentes especialidades médicas que intervienen en la patología a estudiar en este caso. Igualmente se siguieron de forma rigurosa las recomendaciones actuales para estudios económicos en salud dadas Colombia por el IETS en su manual metodológico de 2014 y se hizo una cuidadosa búsqueda y sistematización de costos actualizados de los insumos, medicamentos y ayudas diagnósticas para una estrategia de microcosteo, lo más cercano posible a la realidad y actualizado a presente año, lo que hace la diferencia con otras evaluaciones económicas, donde se incluyen costos de revisión sistemática de la literatura, la cual no es reciente y podría estar mal valorando el costo real de los ciclos y estados de la enfermedad. Finalmente se resalta que nuestro estudio es el primero que se realiza en Colombia para evaluar la costo-utilidad en este escenario y tal vez uno de los pioneros de los estudios de costos en RSCcP.

6. Conclusiones

Al ser una estrategia dominante, la cirugía endoscópica debe continuar siendo la primera elección para el manejo de pacientes con RSCcP con predominio inflamación tipo 2 una vez fallan a la terapia convencional, dicha elección ayuda a ahorrar grandes costos al sistema de salud colombiano. En todos los casos el costo de la estrategia de Dupilumab supera el costo de la estrategia de cirugía endoscópica, y en casi todos los escenarios, se produce menos AVAC que la estrategia quirúrgica. Los altos costos de los medicamentos biológicos como el Dupilumab afectan en gran medida el presupuesto de los servicios de salud y del sistema general de seguridad social en Colombia sin que necesariamente produzcan los beneficios esperados de ellos, en este caso en particular, el Dupilumab es dominado frente a una estrategia que con mucha diferencia es más económica y conocida hace varias décadas para el manejo de la patología. Es importante mencionar que, aunque los resultados no se pueden extrapolar a otros países dadas las posibles diferencias en costos, financiamiento, prestación de servicios y características de otras poblaciones, se da una pauta para iniciar el seguimiento del uso de biológicos en esta patología en otros sistemas de salud.

7. Declaración de la originalidad, conflicto de interés y financiación

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia. Los autores declaran no tener conflicto de interés. Este estudio fue financiado con recursos propios y de la Universidad de Antioquia, como parte de las horas del profesorado.

8. Referencias bibliográficas

- Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M., Hellings, P., Amin, N., Lee, S., Mullol, J., Greos, L., Bosso, J. V., Laidlaw, T., Cervin, A. U., Maspero, J., Hopkins, C., Olze, H., Canonica, W., Paggiaro, P., Cho, S., Fokkens, W. J., Fujieda, S., ... Mannent, L. (2019). Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*, 394(10209), 1638-1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)
- Bailey, L. N., Garcia, J. A. P., & Grayson, J. W. (2021). Chronic rhinosinusitis: phenotypes and endotypes. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 21(1), 24-29. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000702>
- Beck, L., Thaçi, D., Deleuran, M., Blauvelt, A., Bissonnette, R., Bruin-Weller, M., Hide, M., Sher, L., Hussain, I., Chen, Z., Khokhar, F., Beazley, B., Ruddy, M., Patel, N., Graham, N., Ardeleanu, M., & Shumel, B. (2020). Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(4), 567–577. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00527-x>
- Bhattacharyya, N., & Gilani, S. (2018). Prevalence of potential adult chronic rhinosinusitis symptoms in the United States. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 159(3), 522-525. <https://doi.org/10.1177/0194599818774006>
- Chen, S., Zhou, A., Emmanuel, B., Thomas, K., & Guiang, H. (2020). Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal

polyposis. *Current Medical Research and Opinion*, 36(11), 1897-1911.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1815682>

Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos Circular Número 10. (27 de enero de 2020). Por la cual se unifica y se adiciona el listado de los medicamentos sujetos al régimen de control directo de precios, se fija su Precio Máximo de Venta, se actualiza el precio de algunos medicamentos conforme al índice de Precios al Consumidor - IPC y se dictan otras disposiciones.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/circular-10-de-2020.pdf>

Crump, R. T., Lai, E., Liu, G., Janjua, A., & Sutherland, J. M. (2017). Establishing utility values for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using a crosswalk to the EuroQol-five-dimensional questionnaire-three-level version (EQ-5D-3L). *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7(5), 480-487. <https://doi.org/10.1002/alr.21917>

Dalziel, K., Stein, K., Round, A., Garside, R., & Royle, P. (2006). Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: a systematic review of safety and effectiveness. *American Journal of Rhinology*, 20(5), 506-519.
<https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2923>

Delemarre, T., Holtappels, G., De Ruyck, N., Zhang, N., Nauwynck, H., Bachert, C., & Gevaert, E. (2020). Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.040>

Desrosiers, M., Mannent, L. P., Amin, N., Canonica, G. W., Hellings, P. W., Gevaert, P., ... Bachert, C. (2021). Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal

surgery rate in CRSwNP. *Rhinology*, 59(3), 301–311.
<https://doi.org/10.4193/Rhin20.415>

Epperson, M. V., McCann, A. C., Phillips, K. M., Caradonna, D. S., Gray, S. T., & Sedaghat, A. R. (2021). Unbiased measure of general quality of life in chronic rhinosinusitis reveals disease modifiers. *The Laryngoscope*, 131(6), 1206–1211.
<https://doi.org/10.1002/lary.29139>

Espinosa, O., Rodríguez-Lesmes, P., Orozco, L., Ávila, D., Enríquez, H., Romano, G., & Ceballos, M. (2022). Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy and Planning*, 37(3), 359–368. <https://doi.org/10.1093/heapol/czab146>

Fokkens, W., Lund, V., Hopkins, C., Hellings, P., Kern, Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullo, J., Alobid, I., Anselmo-Lima, W. T., Bachert, C., Baroody, F., Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., Gabory, L., Desrosiers, M., ... Zwetsloot, C. (2020). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 58(S29), 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Autor.

Kuiper, J. R., Hirsch, A. G., Bandeen-Roche, K., Sundaresan, A. S., Tan, B. K., Kern, R. C., ... Schwartz, B. S. (2019). Workplace indirect cost impacts of nasal and sinus symptoms and related conditions. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 61(8), e333–e339. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001636>

Laidlaw, T. M., Mullol, J., Woessner, K. M., Amin, N., & Mannent, L. P. (2021). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(3), 1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>

- Lindstrom, D. R., Toohill, R. J., Loehrl, T. A., & Smith, T. L. (2004). Management of cerebrospinal fluid rhinorrhea: The Medical College of Wisconsin Experience. *The Laryngoscope*, *114*(6), 969-974. <https://doi.org/10.1097/00005537-200406000-00003>
- Liu, Y., & Liu, Z. (2017). [Function and modulation of type II innate lymphoid cells and their role in chronic upper airway inflammatory diseases]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, *52*(2), 130-135. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.02.017>
- Luk, L. J., Steele, T. O., Mace, J. C., Soler, Z. M., Rudmik, L., & Smith, T. L. (2015). Health utility outcomes in patients undergoing medical management for chronic rhinosinusitis: a prospective multiinstitutional study. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *5*(11), 1018-1027. <https://doi.org/10.1002/alr.21588>
- May, M., Levine, H. L., Mester, S. J., & Schaitkin, B. (1994). Complications of Endoscopic Sinus Surgery. *The Laryngoscope*, *104*(9), 1080-1083. <https://doi.org/10.1288/00005537-199409000-00006>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). *Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación, recursos para garantizar la financiación de tecnologías y servicios de salud en los regímenes Contributivo y Subsidiado*. (2021). Bogotá.
- Ramakrishnan, V. R., Kingdom, T. T., Nayak, J. V., Hwang, P. H., & Orlandi, R. R. (2012). Nationwide incidence of major complications in endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *2*(1), 34-39. <https://doi.org/10.1002/alr.20101>

- Ramaswamy, U. S., Patel, V. A., & Lee, S. E. (2021). Managing chronic rhinosinusitis in severe asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 27(1), 23-28. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000741>
- Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Dupixent (Dupilumab). US Food and Drug Administration. (2022). *Highlights of prescribing information*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761055s020lbl.pdf
- Remenschneider, A. K., Scangas, G., Meier, J. C., Gray, S. T., Holbrook, E. H., Gliklich, R. E., & Metson, R. (2015). EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 125(5), 1056-1061. <https://doi.org/10.1002/lary.25054>
- Rosati, D., Rosato, C., Pagliuca, G., Cerbelli, B., Della Rocca, C., Di Cristofano, C., Martellucci, S., & Gallo, A. (2020). Predictive markers of long-term recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Otolaryngology*, 41(1), 102286. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102286>
- Rudmik, L., Soler, Z. M., Mace, J. C., Schlosser, R. J., & Smith, T. L. (2015). Economic evaluation of endoscopic sinus surgery versus continued medical therapy for refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 125(1), 25-32. <https://doi.org/10.1002/lary.24916>
- Scangas, G. A., Wu, A. W., Ting, J. Y., Metson, R., Walgama, E., Shrime, M. G., & Higgins, T. S. (2021). Cost utility analysis of Dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Laryngoscope*, 131(1), E26-E33. <https://doi.org/10.1002/lary.28648>
- Scangas, G. A., Wu, A. W., Ting, J. Y., Metson, R., Walgama, E., Shrime, M. G., Higgins, T. (2020). Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for

- chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope*, 131(1), E26-33.
<https://doi.org/10.1002/lary.28648>
- Smith, K. A., & Alt, J. A. (2020). The relationship of chronic rhinosinusitis and depression. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, 28(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000595>
- Smith, K. A., Orlandi, R. R., & Rudmik, L. (2015). Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *The Laryngoscope*, 125(7), 1547-1556.
<https://doi.org/10.1002/lary.25180>
- Soler, Z. M., Wittenberg, E., Schlosser, R. J., Mace, J. C., & Smith, T. L. (2011). Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*, 121(12), 2672–2678. <https://doi.org/10.1002/lary.21847>
- Stankiewicz, J. A., & Hotaling, J. (2015). Medicolegal issues in endoscopic sinus surgery and complications. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48(5), 827-837.
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.05.014>
- Stankiewicz, J. A., Lal, D., Connor, M., & Welch, K. (2011). Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 121(12), 2684-2701.
<https://doi.org/10.1002/lary.21446>
- Stevens, W. W., Schleimer, R. P., & Kern, R. C. (2016). Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(4), 565–572.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>
- Yong, M., Wu, Y. Q., Howlett, J., Ballreich, J., Walgama, E., & Thamboo, A. (2021). Cost-effectiveness analysis comparing dupilumab and aspirin desensitization therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease.

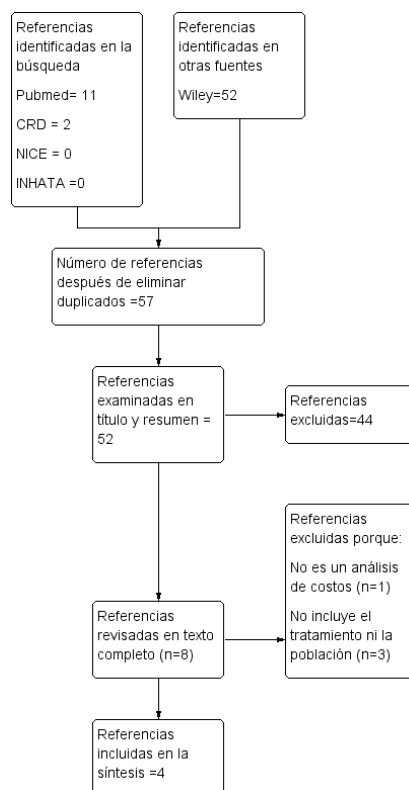
International Forum of Allergy & Rhinology, 11(12), 1626-1636.

<https://doi.org/10.1002/alr.22865>

9. Anexos

Anexo 1: Protocolo y flujograma de búsqueda

(((((Adult) AND (Nasal Polyp)) OR (Chronic rhinosinusitis)) OR (Chronic rhinosinusitis with nasal polyp)) AND (((Antibodies, Monoclonal, Humanized) OR (Omalizumab)) OR (xolair)) OR (Dupilumab)) OR (Dupixent))) AND (((((Natural Orifice Endoscopic Surgery) OR (Intranasal corticosteroid)) OR (Nasal irrigation)) OR (medical therapy)) OR (continued medical therapy)) OR (aspirin desensitization therapy))) AND ((((((Cost-Benefit Analysis) OR (Pharmaceutical economics)) OR (Costs)) OR (Costs Analysis)) OR (Cost effective)) OR (Health Technology Assesment)) OR (Economic Evaluation))



Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Tabla de costos incluidos

Relacionadas con la intervención

Medicamentos							
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM/AT C	Posología	Cantidad de mg por ciclo/año	Valor mínimo ponderado	Valor promedio ponderado	Valor máximo ponderado
DUPIXENT (Dupilumab)	Jeringa de 300 mg y 200 mg	D11AH05	300 mg cada 2 semanas	7800 mg	\$7.323,31 por mg	\$7.546,75 por mg	\$7.774,64 por mg
Adrenalina/epinefrina	Solución inyectable 1mg/mL	N01BB58 A01AD01 C01CA24 R03AA01	0,5 mg por aplicación	1 mg	\$3.291 por mg	\$4,7 por mg	\$7,18 por mg
Acetaminofén	Tabletas 500 mg	N02BE01	1 g cada 6 horas	84.000	\$0,11	\$0,14	\$0,19
Desloratadina	Tabletas 5 mg	R06AX27	1 cada 12 horas	960 mg	\$67,39 por mg	\$75,97 por mg	\$105,99 por mg
Prednisolona	Tabletas por 5 y 50 mg	H02AB06 H02AB07	50 mg cada 24 horas	1.000 mg	\$6,3 por mg	\$10,07 por mg	\$12,20 por mg
Carboximetilcelulosa	Solución oftálmica	S01XA20	2 gota cada 8 horas	15 mL	\$3.654,8 por mL	\$4.325,3 por mL	\$5.222,3 por mL
Furoato Mometasona	Spray nasal 0,05%	R01AD09 /R03BA07	2 puff cada 12 horas	72 mg			\$17.959,98 mg
Furoato de fluticasona	Spray nasal 27,5 microgramos	R01AD08	2 puff cada 12 horas	39,88 mcg			\$7,82 por microgramo
Salbutamol	100 mcg/dosis	R03AC02	2 puff cada 20 minutos por 2 horas y 2 puff cada 6 horas * 72 horas	2,800 puff	\$43,33 por puff	\$52,68 por puff	\$59,17 por puff
Triamsinolona acetonida (nasacort AQ)	Spray nasal 55 microgramos	R01AD11	2 puff cada 12 horas	79,200 mcg			\$7,9 por mcg
Amoxicilina ácido clavulánico	Tabletas 875/125 mg y 500/125 mg	J01CR02	500/125 mg cada 8 horas por 14 días	21.000/ 5.250 mg	\$0,25	\$4,25	\$10,75

Fuente: elaboración propia.

Relacionadas con el comparador

Procedimiento	CUPS	% de uso	Cantidad total ciclo	Valor unitario	Valor total
Incisión de múltiples senos paranasales vía transnasal endoscópica	225302	100	1	\$1.545.599	\$1.545.599
*Control de epistaxis por ablación vía transnasal endoscópica	210002	4,4%	1	\$352.754	\$352.754
*Control de epistaxis por taponamiento anterior vía transnasal (manejo conservador)	210101	1,62%	1	\$57.691	\$57.691
*Control de epistaxis por taponamiento posterior vía transnasal (manejo conservador)	210201	1,62%	1	\$83.408	\$83.408
Aplica para manejo epistaxis y hemorragias intraoperatorias					
Cierre de perforación septal aplica para manejo complicaciones intraoperatorias	219604	1%	1	\$1.351.587	\$1.351.587
Descompresión de orbita vía inferior y medial (técnica de Walsh-Ougura) vía transmaxilar endoscópica	168403	1%	1	\$2.123.275	\$2.123.275
Aplica para manejo complicaciones intraoperatorias					
*Control de epistaxis por ligadura de arterias etmoidales vía endoscópica	210402	4,4%	1<	\$924.448	\$924.448

*Corrección fistula LCR en base de cráneo anterior, vía endoscópica transnasal Aplica para manejo intraoperatorio y posoperatorio	021205	14%	1	\$2.655.284	\$2.655.284
---	--------	-----	---	-------------	-------------

Fuente: elaboración propia.

Relacionadas con la intervención y con el comparador

Procedimiento	CUPS	Cantidad total por año	Valor unitario	Valor total
Conteo sanguíneo completo (hemograma IV)	902210	3,1	\$15.538	\$ 48.167,80
IgE específica	906834	14	\$107.045	\$ 1.498.630,00
IgE total	906836	0	\$22.830	0
Escarificación intraepidérmica	860203	3	\$200.243	\$ 600.729,00
Nasolaringoscopia	306001	3	\$256.102	\$ 768.306,00
Tomografía de senos paranasales	879131	3	\$145.823	\$ 437.469,00
Espirometría	893703	3	\$25.673	\$ 77.019,00
Consulta de control o seguimiento por otorrinolaringología	890382	4	\$58.596	\$ 234.384,00
Consulta por alergología	890325	3	\$ 32.161	\$ 96.483,00
Consulta de control o seguimiento por medicina general	890301	3,5	\$ 19.063	\$ 66.720,50
Internación parcial en hospital (Hospital/día)	S12802	16	\$626.700	\$ 10.027.200,00
Consulta a urgencias por médico general	890701	12	\$79.594	\$ 955.128,00

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Parámetros usados en el modelo de evaluación económica

Variable	Descripción	Estimador puntual	Dispersión	Distribución	Referencia
<i>Probabilidades del árbol de decisión</i>					
Desarrollo de eventos adversos	Probabilidad de tener complicaciones en el primer año de uso de Dupilumab	0,693	+/- 10%	Beta	Desrosiers et al., 2021.

Muerte por Dupilumab	Probabilidad de morir por usar Dupilumab	0,0001	DE: 0,0003	Beta	FDA (<i>Regeneron Pharmaceuticals</i>) Scangas et al., 2021.
Sin eventos adversos	Probabilidad de no tener complicaciones en el primer año de uso de Dupilumab	0,307	+/- 10%	Beta	Bachert et al., 2019.
Control primer año	Probabilidad de continuar el tratamiento de Dupilumab en el primer año estando controlado	0,89	+/- 10%	Beta	Bachert et al., 2019.
Descontinúa	Probabilidad de discontinuar el tratamiento de Dupilumab en el primer año	0,11	+/- 10%	Beta	Bachert et al., 2019.
Sin complicaciones intraoperatorias	Probabilidad de ningún desarrollo de complicación intraoperatoria durante la cirugía	0,99	DE: 0,0004	Beta	Ramakrishnan et al., 2012.
Complicaciones intraoperatorias mayores	Probabilidad de complicaciones intraoperatorias durante la cirugía, incluidas las complicaciones orbitarias	0,0099	DE: 0,0004	Beta	Ramakrishnan et al., 2012.
Complicaciones POP	Probabilidad de desarrollar complicaciones del posoperatorio luego de cirugía	0,173			Ramakrishnan et al., 2012.
Sin complicaciones POP	Probabilidad de no desarrollar complicaciones del posoperatorio luego de cirugía	0,827	N/A		Ramakrishnan et al., 2012.
Epistaxis	Probabilidad de desarrollar epistaxis como complicación posoperatoria	0,352			May et al., 1994.

Manejo conservador epistaxis	Probabilidad de manejar de forma conservadora la epistaxis	0,27			Stankiewicz et al., 2011.
Manejo quirúrgico epistaxis	Probabilidad de manejar de forma quirúrgica la epistaxis	0,73			Stankiewicz et al., 2011.
Infección	Probabilidad de desarrollar infección como complicación posoperatoria	0,647			Dalziel et al., 2006.
Fuga LCR	Probabilidad de desarrollar fuga de líquido cefalorraquídeo como complicación posoperatoria	0,001			Ramakrishnan et al., 2012.
Manejo conservador fuga	Probabilidad de manejar de forma conservadora la fuga de LCR	0,19			Lindstrom et al., 2014.
Manejo quirúrgico de la fuga	Probabilidad de manejar de forma quirúrgica la fuga de LCR	0,73			Lindstrom et al., 2014.
Muerte por cirugía	Probabilidad de morir por cirugía nasal endoscópica	0,0001	DE: 0,0003	Beta	Stankiewicz et al., 2015.
<i>Probabilidades del modelo Markov</i>					
Control	Probabilidad de continuar con Dupilumab estando controlado en los años subsiguientes	0,9789	+/-10%	Beta	Beck et al., 2020.

Tratamiento estándar	Probabilidad de suspender Dupilumab y continuar con tratamiento estándar en los años subsiguientes	0,021	+/-10%	Beta	Beck et al., 2020.
Rescate Dupi	Probabilidad de rescate con cirugía endoscópica de revisión más dos cursos de corticoesteroides sistémicos cuando se usa Dupilumab	0,0156			Yong, M. et al., 2021.
Muerte por Dupilumab	Probabilidad de morir por usar Dupilumab	0,0001			FDA
Control Ciru	Probabilidad de mantener el control posterior a una cirugía	0,8944			Yong, M. et al., 2021.
Rescate cirugía	Probabilidad de rescate con cirugía endoscópica de revisión más dos cursos de corticoesteroides sistémicos cuando se hace cirugía endoscópica	0,1056			Yong, M. et al., 2021.
Muerte	Probabilidad de morir en cualquier momento de la vida por cualquier causa	Tabla de vida Colombia			DANE
AVACS					
Tratamiento estándar por falla	Utilidad del estado de salud tratamiento estándar por falla a tratamiento	0,5688	DE: 0,16	Beta	Soler et al., 2011.
Dupilumab	Utilidad de permanecer con la terapia de Dupilumab	0,73	DE 0,1	Beta	Bachert et al., 2019.

Rescate	Utilidad del paciente que tiene Dupilumab que se rescata con cirugía por falla del tratamiento	0,83	DE: 0,11	Beta	Remenschneider et al., 2015.
Cirugía	Utilidad del estado de salud y tratamiento estándar luego de una primera cirugía nasal endoscópica y terapia médica continua	0,81 a los 3 meses, 0,88 al primer año corresponde 0,86 año 1 y 0,89 en años posteriores	DE: 0,1	Beta	Remenschneider et al., 2015.
Revisión	Utilidad del estado de salud de revisión quirúrgica luego de varias cirugías	0,78	DE: 0,14	Beta	Remenschneider et al., 2015.
<i>Costos</i>					
Descontinúa Dupi	Costo de discontinuar el uso de Dupilumab en el primer año	\$58.864.680	Mínimo: \$57.121.818 Máximo: \$60.642.223	Uniforme	
Primer año Dupi	Costo del primer año de uso de Dupilumab	\$64.030.696,35	Mínimo: \$62.266.243,2 Máximo: \$65.406.689,8	Uniforme	
Control de la enfermedad Dupi	Costo de permanecer controlado con Dupilumab dado que continua su uso luego del primer año	\$64.087.842	Mínimo: \$62.314.449 Máximo: \$65.907.108	Uniforme	

Rescate Dupi	Costo de falla al tratamiento con Dupilumab y rescate con cirugía + corticoesteroides dado que ya usó en el primer año Dupilumab	\$6.822.505,3	Mínimo: \$6.783.697,3 Máximo: \$6.876.994,2	Uniforme	
Tratamiento estándar Dupi	Costo de falla al tratamiento con Dupilumab y continuar con tratamiento estándar	\$5.221.282,8	Mínimo: \$5.191.109,3 Máximo: \$5.262.480,3	Uniforme	
Muerte cirugía	Costo de morir en el acto quirúrgico	\$1.545.599,00		Uniforme	
Tratamiento estándar cir	Costo continuar con tratamiento estándar luego de una primera cirugía sin falla al tratamiento	\$ 5.221.282,72	Mínimo: \$5.191.109,2 Máximo: \$5.262.480,3	Uniforme	
Falla cir	Costo de falla al tratamiento estándar luego de una primera cirugía con rescate y revisión quirúrgica posterior	\$6.822.505,2	Mínimo: \$6.783.697,3 Máximo: \$6.876.994	Uniforme	

Muerte general cir	Costo de haberse operado en el primer año y morir posteriormente	\$ 6.812.435	Mínimo: \$6.776.767 Máximo: \$ 6.864.794.2	Uniforme	
-----------------------	--	--------------	---	----------	--

Fuente: elaboración propia.