

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 09-SDETS/CETS-2025

Julio, 2025

**Avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o una enfermedad estable**

**Red Nacional de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias -  
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda  
Presidente Ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas  
Subdirector II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## **Equipo metodológico**

Jorge Enrique Silva Fiestas. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Naysha Becerra Chauca. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Danny Alexander Acosta Quispe. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

## **Revisores**

Sergio Goicochea Lugo. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

## **Grupo de trabajo**

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada, conformado por:

Dr. Atilio Renan Romero Pineda, representante del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-HNERM (IPRESS solicitante)

Dra. Zaida Dennise Morante Cruz, representante de la Red Oncológica Nacional (RON)

Lic. Jessy Lu Chang Chang, representante de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud (MINSA).

Dra. Carmen María Granda Neira, representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) del Ministerio de Salud (MINSA).

Q.F. Maria Emilia Ledezma Carbajal, representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud (MINSA).

Lic. Sherly Katherine Figueroa Maturrano, representante de la IAFAS del Seguro Integral de Salud (SIS)

Dr. Ruben Dario Hermoza Ibañez, representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social de Salud (ESSALUD)

Dra. Rebeca Azucena Serra Jaramillo, representante de la IAFAS de la Fuerza Aérea del Perú (FOSFAP)

Q.F. Martin Contreras Gamonal, representante de la IAFAS el Ejército del Perú (EP)

Dr. Miguel Armando Zuñiga Olivares, representante de la IAFAS de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL).

## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable. Elaborado por Jorge Enrique Silva Fiestas, Naysha Becerra Chauca, y Danny Alexander Acosta Quispe. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, julio de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-SDETS/CETS-2025.

## TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	7
MENSAJES CLAVE.....	9
RESUMEN EJECUTIVO.....	11
I INTRODUCCIÓN.....	18
I.1 Cuadro clínico.....	18
I.2 Tecnología sanitaria .....	20
I.3 Justificación de la evaluación .....	21
II OBJETIVOS .....	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	22
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	22
III.2 Graduación de los desenlaces.....	23
IV METODOLOGÍA .....	24
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	24
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	28
IV.3 Recursos necesarios (Costos) .....	28
IV.4 Costo-efectividad .....	30
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	31
V RESULTADOS .....	32
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD.....	32
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA .....	44
V.5 BALANCE DE EFECTOS .....	44
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN.....	48
V.7 EQUIDAD .....	48
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	49
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD .....	50
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....	50
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	52
VIII CONCLUSIONES .....	54
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	55
X DECLARACIÓN DE INTERESES .....	56
XI FINANCIAMIENTO.....	56
XII REFERENCIAS.....	56
XIII ANEXOS .....	58

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AEU	Asociación Europea de Urología
AVD	Años Vividos con Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
COI	Costo de la enfermedad
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CU	Carcinoma urotelial
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
ETS	Evaluación de Tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
FFAA	Fuerzas Armadas
FISSAL	Fondo intangible solidario de salud
GBD	Global Burden of Disease
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluations
IPRESS	Institución Prestadora de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
PD-L1	Ligando de muerte programada 1
PNP	Policia Nacional del Perú
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
ROB	Risk of Bias
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIS	Seguro Integral de Salud
Sof	Summary of finding

TC	Tomografía computarizada
TS	Tecnología sanitaria
TUS	Tracto urinario superior

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), mediante el Oficio N° 315-GRPR-ESSALUD-2025.
- El carcinoma urotelial es la décima neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial. El 90 a 95% de los casos se localizan en el tracto urinario inferior, especialmente en la vejiga. En países occidentales, la incidencia anual es de dos casos por cada 100 mil habitantes y en Perú se registraron 160 nuevos casos de cáncer de vejiga en 2023 según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Respecto al pronóstico, la tasa de mortalidad por cáncer de vejiga en Perú fue de 1.22 casos por cada 100 mil habitantes en 2021.
- El avelumab es un inhibidor de puntos de control inmunológico con mecanismo de acción que permite restaurar la respuesta citotóxica de los linfocitos T frente a células tumorales. En Perú, cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Está indicado como monoterapia de mantenimiento en adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico sin progresión tras quimioterapia con platino. Actualmente, avelumab no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable; **I:** avelumab; **C:** mejor terapia de soporte; **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante), y progresión (importante).
- Se identificó un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de avelumab en comparación con la mejor terapia de soporte en la población definida según la pregunta PICO validada. Esta evidencia permitió estimar los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria, así como valorar el balance entre beneficios y riesgos, y la certeza global de la evidencia disponible.
- El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **no existe alternativa**; efectos deseables: **moderado**; efectos indeseables: **pequeño**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: **probablemente favorece a la intervención**; nivel de innovación: **tecnología**

**sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **probablemente aumentada**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.

- Dados los juicios emitidos, el grupo de trabajo emitió una recomendación a favor del uso de avelumab en adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable (**recomendación a favor de la intervención, basada en una certeza global de evidencia muy baja**).

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

El carcinoma urotelial (CU) representa la décima neoplasia más frecuente a nivel mundial, con una incidencia creciente. En Perú, en 2023 se notificaron 160 nuevos casos, con predominio en varones mayores de 65 años. La mayoría de los pacientes con CU metastásico presentan progresión a los 9 meses tras recibir quimioterapia de primera línea basada en platino, con una sobrevida global estimada entre 9 y 15 meses. En cuanto al impacto en la salud pública, esta condición representa una carga de 55.72 Años de Vida Saludables Perdidos (AVISA) y 3.56 de Años vividos con discapacidad (AVD).

#### Tecnología sanitaria

El avelumab, es un anticuerpo monoclonal IgG1 que actúa como inhibidor de puntos de control inmunológico, bloqueando la interacción entre PD-L1 y PD-1, reactivando así la respuesta citotóxica de los linfocitos T contra células tumorales. En Perú, el avelumab se comercializa bajo la denominación *Bavencio*® y cuenta con el siguiente registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): BE01297. Según la ficha técnica aprobada, el avelumab está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que no hayan progresado luego de la quimioterapia con platino.

#### Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante Oficio N° 315-GRPR-ESSALUD-2025, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

### OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios, y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de avelumab en adultos diagnosticados con CU, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de

primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de avelumab en adultos diagnosticados con CU, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una ETS-EMC sobre avelumab, basada en una pregunta clínica específica y considerando diez criterios: carga de la enfermedad, necesidad clínica, efectos beneficiosos, efectos adversos, balance de los efectos, certeza de la evidencia, grado de innovación, equidad, recursos requeridos y costo-efectividad.

### **Pregunta clínica y graduación de desenlaces**

La pregunta clínica fue validada y se asignó una clasificación de importancia a los desenlaces con la participación de los profesionales de la institución solicitante y el equipo metodológico responsable de la ETS-EMC. Además, se llevó a cabo una entrevista con un paciente que presenta la condición evaluada para recabar su perspectiva sobre los desenlaces considerados en la pregunta formulada en la solicitud.

### **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, Scopus y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 19 de mayo de 2025.

El proceso de selección de estudios se realizó por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan y supervisado por un revisor. La calidad metodológica o riesgo de sesgos de los estudios se planificó evaluar utilizando las herramientas *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2 por sus siglas en inglés)*, el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0 por sus siglas en inglés)* de la colaboración Cochrane y el riesgo de sesgo de los estudios observacionales mediante la herramienta *Newcastle-Ottawa Scale (NOS, por sus siglas en inglés)*. La certeza de la evidencia se clasificó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE, por sus siglas en inglés)* y pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (*Summary of*

*Findings, SoF* por sus siglas en inglés) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron los resultados mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

La evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables tomó en cuenta los efectos relativos de los desenlaces críticos y su certeza de la evidencia. Para ello, se utilizaron los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG). Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado”, y “grande” siempre que la certeza de la evidencia para el desenlace sea al menos “baja” según la metodología GRADE. Caso contrario, se planificó concluir que el efecto es incierto y por lo tanto no se determinar la magnitud de este.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación se determinó en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia en esta recomendación se estableció con base en el nivel más bajo de certeza entre los desenlaces relevantes necesarios para fundamentar la decisión.

### **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para reportar la carga de la enfermedad, se recopiló la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD, por sus siglas en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú (CDC) -Perú.

La evaluación de la necesidad clínica se llevó a cabo mediante la revisión del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el manejo de enfermedades neoplásicas. Además de la consulta de Guías de Práctica Clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 10 de junio de 2025, aplicando filtros específicos para identificar estudios locales o regionales.

## **Recursos necesarios (costos)**

Se realizó un análisis de costos de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con un horizonte temporal de un año, aplicando una estimación de costos mediante el enfoque "*bottom-up*" y un enfoque epidemiológico basado en la prevalencia.

El cálculo de los costos de los procedimientos se realizó siguiendo la metodología de costeo establecida en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud".

## **Costo-efectividad**

Para evaluar la costo-efectividad, se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas elaboradas por la DIGEMID. Adicionalmente, se diseñó una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed) con el objetivo de identificar estudios económicos pertinentes al contexto local o regional, incluyendo publicaciones disponibles hasta el 10 de junio de 2025.

## **Elaboración de la recomendación**

Se convocó a un grupo de trabajo integrado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del MINSA, de DIGEMID, de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la IAFAS de la Fuerza Aérea del Perú (FOSFAP), de la IAFAS el Ejército del Perú (EP), de la IAFAS del Seguro Integral de Salud (SIS), de la IAFAS de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL). El equipo metodológico del CETS-INS presentó la evidencia para respaldar la evaluación de los diez criterios mencionados. El grupo de trabajo emitió los juicios para los criterios del marco multicriterio y para la recomendación mediante votaciones cuando no hubo consenso. Se eligió la opción que alcanzó al menos el 70% de los votos y cuando ello no fue posible, se realizó una nueva votación y se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos.

## RESULTADOS

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable. **I:** avelumab; **C:** mejor terapia de soporte **O:** sobrevida global (critico), calidad de vida (critico), eventos adversos serios (critico), eventos adversos 3 y 4 (importante), y progresión (importante).

**Necesidad clínica:** Las guías de práctica clínica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y de la Asociación Europea de Urología recomiendan ofrecer terapia de mantenimiento a pacientes con cáncer urotelial que hayan alcanzado respuesta completa, parcial o enfermedad estable después del tratamiento con quimioterapia. Dentro de las opciones terapéuticas, ambas guías mencionan el uso de avelumab como alternativa para la fase de mantenimiento, sin detallar otras estrategias disponibles. En el sistema de salud peruano no se encuentra alguna opción disponible para este escenario, por ende, el grupo de trabajo consideró que el juicio para este criterio es “**no existe alternativa**”.

**Efectos deseables e indeseables:** Se identificó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparó la seguridad y eficacia de avelumab en combinación con la mejor terapia de soporte, frente a la mejor terapia de soporte como único tratamiento, en la población establecida en la pregunta PICO. Los resultados correspondientes a los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios fueron estadísticamente significativos a favor de la intervención. Sin embargo, la certeza de evidencia fue calificada como muy baja. No se identificó evidencia disponible para el desenlace de calidad de vida.

Pese a los resultados inciertos, los representantes de IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON, DGAIN e IPRESS solicitante consideraron que la magnitud de los efectos deseables era relevante. Esta valoración se sustentó en los resultados puntuales del ECA que mostraron un beneficio estadísticamente significativo, en la experiencia clínica de cada uno de los votantes y en lo expresado en los diferentes estudios observacionales. En conjunto, estos elementos llevaron a calificar la magnitud de los efectos deseables como “**moderada**”.

En cuanto a la valoración de los efectos indeseables, y también en un contexto de resultados inciertos por el muy bajo nivel de certeza, los representantes de DPCAN, IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON, DGAIN e IPRESS solicitante consideraron que los eventos adversos graves reportados fueron de baja frecuencia y, en su mayoría, manejables en la práctica clínica habitual. Esta percepción se basó en la experiencia clínica con el uso del medicamento y en la naturaleza de los eventos observados. Por estos motivos, la magnitud de los efectos indeseables fue considerada “**pequeña**”.

**Certeza de la evidencia:** La certeza de la evidencia se determinó en base a los desenlaces críticos a los cuales se le encontró evidencia. En consecuencia, el juicio para este criterio fue **“muy baja”**.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** Los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria fueron analizados en base a los resultados del ECA identificado. Los representantes de DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON e IPRESS solicitante valoraron el balance entre beneficios y daños tomando en cuenta los datos estadísticos relacionados con la supervivencia global, aun cuando estos eran inciertos. Argumentaron que el beneficio clínico observado en términos de sobrevida global tenía un peso mayor frente a los eventos adversos graves, los cuales fueron considerados, en su mayoría, como manejables por el médico tratante en la práctica habitual. En función de este análisis, y a pesar de la incertidumbre de la evidencia, se concluyó que el balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención. Por tanto, el juicio para este criterio fue **“probablemente favorece a la intervención”**.

**Nivel de innovación:** El grupo de trabajo consideró que avelumab no cumple con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora según lo referido en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”. Por ello, el juicio para este criterio fue **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran directamente el impacto de avelumab sobre la equidad en salud. Sin embargo, se consideró que su incorporación probablemente aumentaría la equidad, ya que los pacientes oncológicos, incluso en zonas alejadas, acceden regularmente a centros especializados para recibir tratamiento y seguimiento. Por tanto, el acceso a esta tecnología no implicaría una carga adicional y podría beneficiar por igual a poblaciones vulnerables. El juicio para este criterio fue **“probablemente aumentada”**.

**Recursos necesarios (costos):** El costo de brindar avelumab en la población evaluada fue de S/. 352 913.76 por paciente, con un horizonte temporal de un año; mientras que el costo de mejor terapia de soporte para el mismo periodo fue de S/ 8 603.62. La diferencia de costos entre ambos tratamientos tuvo una diferencia de S/. 344 310.15. A partir del análisis de costos, el grupo de trabajo consideró que el juicio de **“costos extensos”**.

**Costo-efectividad:** No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de avelumab en la población de interés a nivel local o regional. Por ello, el grupo de trabajo consideró el juicio de **“ningún estudio incluido”**.

## RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En población adulta diagnosticados con CU, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, recomendamos el uso de avelumab (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja**).

**Comentarios:** La recomendación se basó en votaciones debido a la falta de consenso entre los participantes del grupo de trabajo. Además, los resultados reportados por el ensayo clínico que fue cuerpo de evidencia para esta evaluación tuvieron un nivel de certeza “muy bajo”. Por ello, la IPRESS que brinde Avelumab en fase de mantenimiento debe generar información sobre su efectividad clínica y remitirla a la RENETSA anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Probablemente favorece a la intervención	A pesar de la muy baja certeza de la evidencia, el estimado puntual del efecto sugiere un posible beneficio en sobrevida global. Si bien persisten incertidumbres relevantes, el panel consideró que los efectos deseables podrían ser mayores que los indeseables en determinados contextos clínicos, por lo que se optó por una recomendación cautelosa.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Muy baja	Al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”.
Tipo de desenlace evaluado	Críticos	Los desenlaces finales críticos incluidos en la evaluación fueron sobrevida global y eventos adversos, el desenlace de calidad de vida no cuenta con evidencia para la PICO establecida.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación a favor del uso de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja.</b>		

**PALABRAS CLAVES:** carcinoma de células transicionales, carcinoma urotelial, metástasis de la neoplasia, quimioterapia de mantención, avelumab.

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

El carcinoma urotelial (CU) es la décima neoplasia maligna más común a nivel mundial (1). Afecta el revestimiento del tracto urinario desde los cálices renales hasta el uréter distal y constituye el tumor más común del sistema urinario (2,3). En torno al 90-95 % de los casos se localizan en el tracto urinario inferior (vejiga y uretra), mientras que solo el 5-10 % comprometen el tracto superior (pelvis renal y uréteres) (4).

Los tumores del tracto urinario superior (TUS) son casi el doble de frecuentes en varones que en mujeres, con una edad media de diagnóstico de 73 años (2). En los países industrializados, por cada 55 casos de carcinoma urotelial, aproximadamente 51 se localizan en la vejiga, 3 en la pelvis renal y 1 en el uréter, lo que equivale a una proporción de 51:3:1, respectivamente (3). Se calcula una incidencia anual cercana a dos casos por cada 100 mil habitantes en los países occidentales, con una tendencia ascendente probablemente atribuida, en parte, a una detección más exhaustiva (4,5).

La quimioterapia de primera línea basada en platino muestra una respuesta objetiva de 40 a 50% y un control de la enfermedad en el 75 a 85% de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes experimentan progresión de la enfermedad en aproximadamente 9 meses, con una supervivencia global estimada entre 9 y 15 meses aproximadamente, con esquemas quimioterápicos basados en platino (6). A nivel mundial, aproximadamente el 25% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica; subgrupo en el que la tasa de supervivencia a 5 años llega al 7.70% (3). Según el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), en el año 2021 se estimaron 55.72 Años de Vida Saludables Perdidos (AVISA) y 3.56 Años Vividos con Discapacidad (AVD) por cada 100 mil habitantes a nivel global (7).

En Perú, según datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante el año 2023 se registraron 160 nuevos casos de cáncer de vejiga. De estos, el 70% correspondió a varones y el 65% a personas de 65 años o más. Se pudo reportar un estadio clínico en solo el 45% de los nuevos casos de cáncer de vejiga, de los cuales, el 30% se encontraba en estadio I, 1.88% en estadio II, 4.38% en el estadio III, y el 8.75% en estadio IV (8). Según el IHME para el año 2021, la tasa de mortalidad por cáncer de vejiga en Perú fue de 1.22 por cada 100 mil habitantes. Ese mismo año, la carga de enfermedad medida en AVISA fue de 24.11 por cada 100 mil habitantes, mientras que los AVD alcanzaron los 1.05 por cada 100 mil habitantes.(7).

En la población en general, los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de CU incluyen el tabaquismo, el consumo de alcohol y los antecedentes personales de cáncer vesical. Por otro lado, en pacientes con diagnóstico de CU, se ha descrito que la colocación de una endoprótesis ureteral (*stent*), ya sea previa a la cistectomía radical o durante la resección transuretral del tumor vesical, se asocia con un mayor riesgo de recurrencia tumoral en el TUS (4).

Los síntomas más comunes son: hematuria indolora, disuria, polaquiuria y urgencia urinaria (9). Los métodos de imagen más empleados para evaluar tumores de pelvis renal son ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (5). No obstante, el diagnóstico definitivo del CU vesical se basa en la cistoscopia y la evaluación histológica de muestras obtenidas mediante biopsia en copa fría o resección transuretral (9).

Del esquema de tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada o metastásica del carcinoma urotelial, la quimioterapia combinada basada en cisplatino, específicamente el esquema gemcitabina-cisplatino es el más utilizado. En pacientes no elegibles para cisplatino, se recomienda como alternativa la combinación de gemcitabina con carboplatino (9).

Tras la quimioterapia de primera línea, se ha propuesto el uso de terapia de mantenimiento con inhibidores de puntos de control inmunológico, debido a que el tratamiento citotóxico puede inducir cambios en el microambiente tumoral, como la reducción de células inmunosupresoras. Esta estrategia busca prolongar la respuesta clínica, mejorar la actividad antitumoral y reducir el riesgo de resistencia cruzada y toxicidad acumulativa (6).

Entre los medicamentos evaluados a nivel mundial para la terapia de mantenimiento en CU avanzado se incluyen agentes citotóxicos como la vinflunina, un alcaloide de la vinca que actúa inhibiendo la polimerización de los microtúbulos; inhibidores de tirosina quinasa como el sunitinib; y agentes inmunoterapéuticos inhibidores de puntos de control inmunológico, como pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab y nivolumab. De todos ellos, avelumab es el único con categoría uno de recomendación por la *National Comprehensive Cancer Network* para su uso como terapia de mantenimiento posterior a la quimioterapia basada en platino (10).

Con base en lo anterior, se ha solicitado evaluar la utilidad de avelumab como tratamiento de mantenimiento, frente a la mejor terapia de soporte, en adultos con CU metastásico que alcanzaron respuesta completa, parcial o enfermedad estable tras quimioterapia basada en platino, mediante una ETS-EMC.

## I.2 Tecnología sanitaria

### Avelumab

El avelumab (nombre comercial: Bavencio®) es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une al ligando de muerte programada 1 (PD-L1), bloqueando su interacción con el receptor PD-1(11). Su mecanismo de acción se basa en su actividad inmunomoduladora utilizándose como inhibidor de puntos de control en la inmunoterapia contra el cáncer. La unión de este anticuerpo monoclonal a PD-L1 impide su interacción con el receptor PD y la activación de vías celulares que inhiben la respuesta de los linfocitos T. La inhibición de esta vía permite la activación y proliferación continuas de las respuestas de los linfocitos T. La consiguiente mejora de la reactividad citotóxica puede ser beneficiosa en la inmunoterapia contra el cáncer al romper la tolerancia inmunológica a los neoantígenos de las células cancerosas (12). En Perú, avelumab cuenta con un número de registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) N.º BE01297, autorizados para el uso como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento de primera línea de los pacientes adultos con CU localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir quimioterapia basada en platino (11).

La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de avelumab en 2020 para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que no ha progresado con quimioterapia de primera línea que contiene platino (13). De manera similar, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó Avelumab en 2017 para CU (14).

Según la ficha técnica de DIGEMID, la dosis recomendada de avelumab en monoterapia es de 800 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. El tratamiento debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Los principales efectos adversos reportados incluyen reacciones asociadas a una perfusión, neumonitis, hepatitis, colitis, pancreatitis, miocarditis, endocrinopatías, nefritis, disfunción renal, reacciones cutáneas y otras reacciones adversas de origen inmunitario (11).

**Tabla 1.** Costo anual por paciente de avelumab en el Perú como tratamiento en personas adultas con diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Avelumab (Inyectable) 200 mg	3304	800 mg por vía intravenosa, cada 2 semanas.	104	343 616

\* Precio vigente informado por el Laboratorio Merck mediante Oficio 433-2025/PE/INS

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante el Oficio N.º 315-GRPR-ESSALUD-2025, en el marco del artículo 13, numeral 13.8, y de la décimo quinta disposición complementaria del reglamento de la Ley N.º 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobada mediante el Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU metastásico, que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) se presenta en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Pregunta PICO inicial enviada por el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tributarios a mantenimiento
<b>Intervención</b>	Avelumab 20 mg/mL
<b>Comparador</b>	Mejor terapia de soporte
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Sobrevida Global</li> <li>• Sobrevida libre de Progresión</li> </ul>

Tras la recepción de la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO. Para ello, se revisó la guía nacional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y las guías internacionales de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y de la Asociación Europea de Urología (AEU) con el fin de definir la población beneficiaria de la tecnología en evaluación. Asimismo, se consultaron las fichas técnicas para determinar la dosis e indicaciones de la Tecnología Sanitaria (TS) Avelumab, verificando su indicación de uso en este grupo de pacientes. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición.

Con el objetivo de integrar la perspectiva de la paciente que motivo la solicitud se realizó una entrevista telefónica con el paciente identificado con las iniciales EFPS. Durante la comunicación, realizada el 16 de mayo de 2025, el paciente informó que había sido diagnosticado con carcinoma urotelial en pelvis renal. Como parte de su tratamiento, se encuentra recibiendo gemcitabina con carboplatino. En el momento de la entrevista, mencionó que su médico tratante le informó sobre la disminución del tumor basado en la última tomografía realizada en el mes de enero del presente año. Respecto a los beneficios esperados de la TS evaluada, expresó interés en *“prolongar su vida”*. Además, al ser consultado sobre los eventos adversos que le generaban mayor preocupación, señaló *“estoy dispuesto a soportar cualquier evento adverso”*. Se identificó que su única prioridad es la sobrevida.

Se identificaron desenlaces subrogados en la solicitud, por lo que se buscó evidencia que respaldara su validez como predictores de desenlaces finales. Sin embargo, no se encontró soporte suficiente que avalara el uso de la supervivencia libre de progresión como desenlace subrogado válido (**Anexo 1a**). Con esta información, se convocó a una reunión técnica para el ajuste de la pregunta PICO, con la participación del médico especialista tratante y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En esta reunión, y en base a la propuesta, se identificaron desenlaces subrogados que requerían validación para su inclusión en el conjunto de desenlaces priorizados. La versión final validada se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

<b>Población</b>	Adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico* que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa**, parcial*** o enfermedad estable****.
<b>Intervención</b>	Avelumab <sup>a</sup>
<b>Comparador</b>	Mejor terapia de soporte <sup>b</sup>
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Eventos adversos serios.</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos grado 3 y 4.</li> <li>• Progresión</li> </ul>
<p>* Paciente en estadio IV, según la clasificación AJCC 8va edición            ** Según los criterios RECIST v1.1: Desaparición total de la lesión diana. Cualquier ganglio linfático patológico debe tener una reducción del eje corto a &lt; 10mm.<sup>1</sup>            *** Según los criterios RECIST v1.1: Al menos una disminución del 30% en la suma de los diámetros de la lesión diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.<sup>1</sup>            **** Según los criterios RECIST v1.1: Disminución menor a 30% o aumento menor del 20% de la suma de los diámetros de la lesión diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.<sup>1</sup>            a. Avelumab (Bavencio) 200mg/10mL. Dosis: En monoterapia, 800mg intravenoso durante 60 minutos, cada 2 semanas            b. Observación</p> <p><b>Referencias:</b>            1. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer [Internet]. 2009;45(2):228–47. Disponible en: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026">http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026</a></p>	

### III.2 Graduación de los desenlaces

Al definir la pregunta PICO, se estableció la clasificación de los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las recomendaciones propuestas por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (15). Este proceso se llevó a cabo con la participación del grupo

de trabajo involucrado en la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces fueron categorizados en críticos, importantes, o de importancia limitada.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron desenlaces críticos e importantes. Debido a que no se encontró evidencia que validara la sobrevida libre de progresión como predictor de sobrevida global, por lo que no se incluyó en la clasificación de desenlaces. Sin embargo, dado que en este grupo de pacientes las terapias tienen como objetivo principal prevenir la progresión, se consideró que la progresión era un desenlace para un análisis adecuado, por lo que fue clasificado como desenlace importante.

**Tabla 4.** Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos 3 y 4	Importante
Progresión	Importante

## IV METODOLOGÍA

### IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

#### A. Métodos de búsqueda

Para identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de avelumab como terapia en personas adultas diagnosticadas con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, se diseñó una estrategia de búsqueda específica en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS, utilizando términos en lenguaje controlado y términos libres, adaptados a los tesauros de cada base de datos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en *ClinicalTrials.gov*. El período de búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 19 de mayo de 2025.

El detalle de las estrategias de búsqueda empleadas para cada criterio de este informe se encuentra disponible en el **Anexo 1b**.

## **B. Criterios de elegibilidad**

Fueron considerados para su inclusión las revisiones sistemáticas (RS) de Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con o sin metaanálisis, y ECA que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, conforme a las directrices del Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (16). Se consideraron estudios publicados en inglés o español, sin restricción de fecha de publicación. No obstante, se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos y otros formatos de reporte breve.

## **C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos**

La selección de estudios se llevó a cabo por un evaluador mediante la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) y fue supervisada por un revisor. Las referencias obtenidas en cada base de datos fueron transferidas a la plataforma en formato RIS, tras lo cual se realizó la eliminación de duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo el tamizaje inicial mediante la revisión de títulos y resúmenes. Los estudios con potencial de inclusión fueron evaluados a texto completo. En caso de identificar investigaciones que respondieran a la pregunta PICO, los datos fueron extraídos según lo reportado por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión en la fase de lectura a texto completo se encuentran en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente.

## **D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo**

La calidad metodológica o riesgo de sesgo en los estudios considerados para su inclusión en el cuerpo de la evidencia se evaluó según el diseño del estudio. El ECA fue evaluado mediante la herramienta RoB 1.0 (*Risk of Bias 1.0 Tool*) de la colaboración Cochrane (17). Para esta ETS-EMC, y en consonancia con el enfoque GRADE, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada desenlace considerado en la toma de decisiones.

## **E. Evaluación de la certeza de la evidencia**

La certeza de la evidencia para cada desenlace considerado en la toma de decisiones fue determinada por un metodólogo, según la metodología GRADE (18), con supervisión de un revisor. Siguiendo este enfoque, la evaluación se realizó en función de cinco aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta,

imprecisión y sesgo de publicación. Tras este análisis, la certeza de la evidencia se clasificó en alguno de los siguientes cuatro niveles: alta, moderada, baja o muy baja.

Además, la valoración de la certeza de la evidencia tuvo en cuenta el tipo de estudio que se consideró como cuerpo de evidencia. Cuando la evidencia correspondía a un ECA, podía iniciar con un nivel alto y podía reducirse en función de las limitaciones identificadas en los siguientes aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación (18).

Con el propósito de resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y el efecto de cada desenlace, se empleó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo recomendado para comunicar la certeza de los resultados, conforme a lo indicado por el grupo GRADE (19).

Al estimar el nivel de certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, se procedió a asignar la certeza global de la evidencia para la recomendación. Cuando la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, esta se consideró como la certeza global de la recomendación. No obstante, si existieron diferencias en la certeza de la evidencia entre los desenlaces, se tomó en cuenta la menor calificación de certeza de cualquier desenlace relevante para la consideración global de la recomendación. La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia de los desenlaces, así como de la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo empleado para comunicar los resultados, se presentó en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Significado de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que ...</b>”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente ...</b>”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.  <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que ...</b>”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.

	“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”
<b>Certeza global de una recomendación para ETS-EMC</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

#### F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

El juicio sobre la magnitud de los efectos consideró la magnitud relativa de cada efecto, tanto en términos de beneficio como de daño, para los desenlaces críticos e importantes, junto con su respectiva certeza de la evidencia. En este contexto, la magnitud de los efectos se determinó con base en los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania (20).

El tamaño del efecto se determinó utilizando medidas de efecto relativas, como el riesgo relativo (RR) y la razón de riesgos o “*Hazard Ratio*” (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se establecieron tres umbrales clínicos para diferenciar las magnitudes del efecto como “nulo”, “pequeño”, “moderado” o “grande” para un desenlace. La inclusión en alguna de estas categorías requirió que el límite superior del intervalo de confianza fuera menor al umbral correspondiente. Además, cada umbral se definió considerando las características de los desenlaces evaluados, diferenciando entre desenlaces críticos e importantes, así como el nivel de certeza de la evidencia. En los casos en los que la certeza de la evidencia fue “muy baja”, no se pudo determinar la magnitud del efecto debido a la incertidumbre en los resultados, por lo que esta se denominó “no cuantificable”.

Para revisar en detalle los umbrales fijos establecidos por IQWiG, se puede consultar el **Anexo 1c**.

## IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Con el propósito de determinar si los desenlaces de la pregunta PICO guardaban relación con los valores y preferencias de los pacientes, además de la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible sobre la importancia relativa que la población de interés asignaba a los desenlaces priorizados para esta evaluación. Para ello, se formuló una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de la base de datos hasta el 10 de junio de 2025. Esta estrategia se registró en el **Anexo 1d**.

Se incluyeron estudios que proporcionaran información cualitativa o cuantitativa sobre el valor asignado por los pacientes a los desenlaces de interés. Además, se priorizaron revisiones sistemáticas o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

## IV.3 Recursos necesarios (Costos)

La estimación de los recursos necesarios para la incorporación de avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, se desarrolló mediante un estudio de costo de la enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Para ello, se utilizó un modelo estático con un horizonte temporal de 365 días, con estimación de costos “*bottom-up*” y un enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron índices inflacionarios ni tasa de descuento, y tampoco se realizó un análisis de sensibilidad. De manera que, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

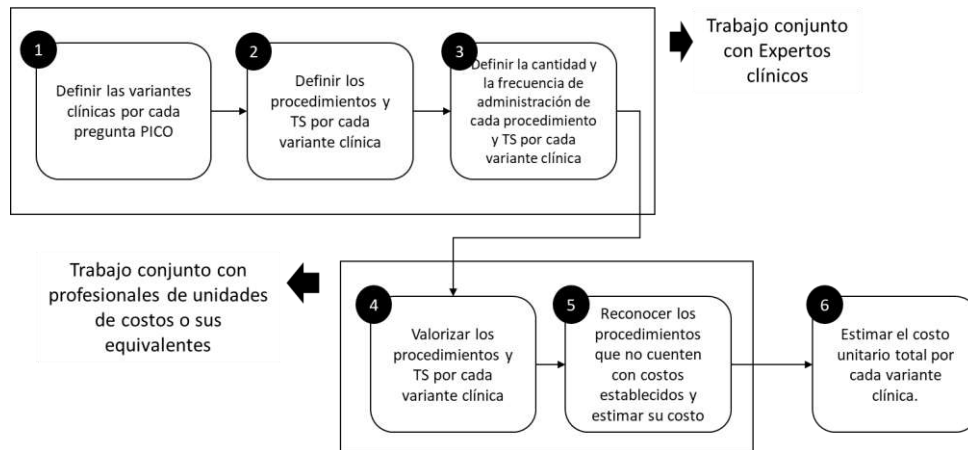
- **Paso 1:** Los distintos estados de la enfermedad en la población de la PICO se conceptualizaron a partir de la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos técnicos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSa) y el INEN, complementándose con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Finalmente, se discutió con el experto que solicitó la ETS-EMC el mapa conceptual del modelo de enfermedad con el propósito de ajustarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se revisaron las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos vigentes emitidos por el MINSa y el INEN con el propósito de identificar los procedimientos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Finalmente, esta revisión se complementó con la

consulta al experto que solicitó la ETS-EMC, a fin de validar y precisar la información sobre los procedimientos, insumos y medicamentos requeridos.

- **Paso 3:** Con el apoyo del experto que solicitó la ETS-EMC, se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas.
- **Paso 4:** Se realizó la valorización de cada procedimiento clínico, insumo o medicamento necesario para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas. Primero, se llevó a cabo una revisión de los costos en fuentes públicas oficiales, como el MINSA y el Seguro Integral de Salud (SIS), seguida de la consulta de costos en la IPRESS u organización que solicitó la ETS-EMC. En los casos en los que el modelo de enfermedad incluyó una prestación no costada por la fuente principal consultada, se utilizó el costo de otra fuente oficial pública, según disponibilidad.
- **Paso 5:** En los casos en que el procedimiento médico, insumo o medicamento no estuviera costado, se determinó su costo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA, que aprobó el Documento Técnico “Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud”, y con los precios del mercado.
- **Paso 6:** En esta etapa se estimó el producto de los costos unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, así como la suma de todos los valores obtenidos en la valoración de estos componentes, con el propósito de determinar el costo unitario total estimado para cada variante clínica.

Los datos recopilados para el COI se obtuvieron en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otros profesionales de la organización que solicitó la ETS. Además, se recopiló información de fuentes secundarias provenientes de páginas oficiales del MINSA, SIS, Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), Seguro Social de Salud (ESSALUD), Fuerzas Armadas (FFAA), Policía Nacional del Perú (PNP) u otras.

**Figura 1.** Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



#### IV.4 Costo-efectividad

Con el propósito de obtener datos sobre los resultados de costo-efectividad a nivel local en Perú para el uso de avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Además, se realizó una consulta en las páginas web de agencias regionales dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias, como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONNECTEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Como último proceso, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de Avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable. La búsqueda se realizó el 10 de junio de 2025 e incluyó términos relacionados con la intervención, la población, la costo-efectividad y filtros para estudios en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda respectiva se encuentra en el **Anexo 1e**. Se incluyeron los estudios que cumplían con los criterios de la PICO de esta evaluación.

#### IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Con el propósito de obtener evidencia sobre el criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (7), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) (21). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) utilizando términos relacionados con la población y la carga de enfermedad, como "*burden of disease*" y "*DALY*".

Para evaluar la necesidad clínica y la seguridad de avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante la Resolución Ministerial 633-2023-MINSA, así como la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Además, se consultaron las guías de práctica clínica (GPC) internacionales, como las de la ESMO (9) y de la AEU (4), así como las GPC nacionales elaboradas por el INEN (22), con el objetivo de determinar si las alternativas disponibles en el PNUME eran consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Con respecto al impacto en la equidad en salud del uso de avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed), considerando términos relacionados con la población objetivo, la intervención y la equidad, y aplicando filtros para estudios locales o regionales. La búsqueda se realizó el 10 de junio de 2025. La estrategia de búsqueda se encuentra en el **Anexo 1f**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información recopilada para este criterio se encuentra en la introducción de este informe, en la sección “I.1 Cuadro clínico”.

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La presente ETS-EMC aborda el uso de avelumab como terapia de mantenimiento en pacientes adultos con carcinoma urotelial metastásico, que hayan recibido quimioterapia de primera línea basada en platino y que, tras dicha terapia, hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.

La actualización más reciente de la guía de práctica clínica de la ESMO recomienda ofrecer terapia de mantenimiento a pacientes con cáncer urotelial que no presenten progresión de la enfermedad después de la quimioterapia con gemcitabina en combinación con cisplatino o carboplatino. Dentro de las opciones terapéuticas para la etapa de mantenimiento, menciona que puede considerarse el uso de avelumab, sin explicitar otras opciones terapéuticas (9).

La guía de la AEU también contempla el uso de avelumab como una alternativa terapéutica posterior a la quimioterapia en pacientes con carcinoma urotelial del tracto urinario superior. En ella se indica que, en presencia de metástasis ganglionares locorregionales o a distancia, los pacientes que hayan logrado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable tras cuatro a seis ciclos de quimioterapia basada en platino podrían ser candidatos a recibir avelumab como única alternativa de terapia de mantenimiento (4).

El grupo de trabajo consideró que las guías de práctica clínica no explicitan otra alternativa de manejo además de avelumab, la cual no se encuentra incluida en el PNUME ni listas complementarias. Por ello, los representantes del grupo de trabajo, por mayoría, valoraron que el juicio para este criterio es “**no existía alternativa**”.

### V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En la búsqueda de RS y ECA, se identificaron 1058 artículos en cuatro bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS. Tras eliminar 253 duplicados, se examinaron 805 artículos por título y resumen, de los cuales 782 fueron excluidos. Se evaluaron 23 artículos en texto completo, y se

incluyeron 2 publicaciones que reportaban resultados de 1 ECA. En esta búsqueda se identificó el estudio “JAVELIN Bladder 100”, que comparó avelumab junto con la mejor terapia de soporte con mejor terapia de soporte (6). El diagrama de flujo que describe el proceso de selección de los estudios y las razones de exclusión tras la evaluación a texto completo se encuentra en el **Anexo 3**.

## **B. Características de los estudios identificados**

### **JAVELIN Bladder 100 (2020)**

Powles, et al (6) desarrollaron un ECA de fase III denominado JAVELIN Bladder, abierto y multicéntrico que se desarrolló en 387 centros y 29 países (Estados Unidos, Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canada, República Checa, Dinamarca, Francia, Grecia, Hong Kong, Hungría, India, Israel, Italia, Japón, República de Corea, México, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rusia, Serbia, España, Suecia, Taiwan, Reino Unido) según lo mencionado en el reporte publicado en el *ClinicalTrials.gov*. El periodo del estudio fue de abril del 2016 hasta octubre del 2019, consiguiendo a 700 pacientes, quienes fueron asignados para la aleatorización. La aleatorización fue asignada en una proporción de 1:1 usando la estratificación según la mejor respuesta a la quimioterapia de primera línea (respuesta completa, parcial y enfermedad estable) y por sitio de la metástasis cuando la quimioterapia de primera línea haya iniciado (visceral y no visceral). El estudio fue un ECA abierto, permitiendo que los participantes e investigadores conocieran el tipo de tratamiento que se está recibiendo. El estudio está registrado en el *ClinicalTrials.gov* (NCT02603432).

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de avelumab, en combinación con la mejor terapia de soporte (incluyendo antibióticos, soporte nutricional, hidratación, manejo del dolor y radioterapia local para lesiones aisladas), en pacientes adultos con CU confirmado histológicamente, irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaban progresión de la enfermedad (respuesta completa, parcial o enfermedad estable) tras haber recibido entre cuatro y seis ciclos de quimioterapia de primera línea con gemcitabina más cisplatino o carboplatino, y que habían completado un intervalo de tratamiento de 4 a 10 semanas desde la última dosis de quimioterapia.

Los criterios de elegibilidad fueron: Pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio, localmente avanzado o metastásico, irreseccable y confirmado histológicamente; enfermedad en estadio IV al inicio de la quimioterapia de primera línea; enfermedad medible (según RECIST v1.1) antes del inicio de la quimioterapia

de primera línea; la quimioterapia de primera línea previa debe haber consistido en al menos 4 ciclos y no más de 6 ciclos de gemcitabina + cisplatino y/o gemcitabina + carboplatino; y no tener evidencia de enfermedad progresiva después de completar la quimioterapia de primera línea (es decir, respuesta completa, parcial o enfermedad estable en curso según las pautas RECIST v1.1)

El tratamiento se basó en una infusión intravenosa de 1 hora cada 2 semanas en ciclos de 4 semanas sumado la mejor terapia de soporte, esta se administrará según lo considere apropiado el médico tratante y podría incluir tratamiento con antibióticos, apoyo nutricional, corrección de trastornos metabólicos, control óptimo de los síntomas y manejo del dolor (incluida la radioterapia paliativa), etc. La mejor terapia de soporte no incluye ninguna terapia antitumoral activa, sin embargo, la radioterapia local de lesiones aisladas con intención paliativa fue aceptable.

El estudio tuvo como desenlace principal a la sobrevida global, definida como el tiempo (en meses) transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Los últimos participantes conocidos como vivos fueron censurados en la fecha del último contacto. Los desenlaces secundarios incluyeron sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva (respuesta completa o respuesta parcial, según los criterios RECIST versión 1.1, desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa), tiempo de respuesta, duración de la respuesta, control de la enfermedad (definida como respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por 6 semanas o más, según los criterios RECIST versión 1.1, desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa). Los eventos adversos fueron calificados según la *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versión 4.03.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, y progresión. No se encontró información sobre calidad de vida.

Las características principales del estudio de Powles et al. (6) se detallan en la **tabla 6**.

**Tabla 6.** Características del ensayo clínico aleatorizado incluido

<b>ECA JAVELIN Bladder 100 (Powles et al. 2011)</b>	
<b>Registro</b>	NCT02603432
<b>Protocolo del estudio principal</b>	Reportan el protocolo original, protocolo final, resumen de cambios
<b>Diseño / Fase</b>	Ensayo clínico aleatorizado / Fase III
<b>Lugar</b>	Multicéntrico: 387 centros en 29 países (según lo mencionado en el reporte publicado en el <i>ClinicalTrials.gov</i> )
<b>Enrolamiento</b>	Abril del 2016 y octubre del 2019
<b>Participantes (Intervención/comparador)</b>	<p>Total, de pacientes aleatorizados: n=700</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio, localmente avanzado o metastásico, irreseccable y confirmado histológicamente</li> <li>• Enfermedad en estadio IV al inicio de la quimioterapia de primera línea</li> <li>• Enfermedad medible (según RECIST v1.1) antes del inicio de la quimioterapia de primera línea</li> <li>• La quimioterapia de primera línea previa debe haber consistido en al menos 4 ciclos y no más de 6 ciclos de gemcitabina + cisplatino y/o gemcitabina + carboplatino.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia sistémica adyuvante o neoadyuvante previa dentro de los 12 meses posteriores a la aleatorización</li> <li>• Inmunoterapia previa con IL-2, IFN-<math>\alpha</math> o un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o CTLA 4 (incluido ipilimumab), o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de células T o a las vías de los puntos de control inmunitario.</li> <li>• Toxicidad persistente relacionada con la terapia previa (Grado &gt;1 NCI CTCAE v4.0); sin embargo, son aceptables la alopecia, la neuropatía sensorial (Grado 2 o menos) u otros eventos adversos (Grado 2 o menos) que no constituyan un riesgo de seguridad según el criterio del investigador.</li> <li>• Pacientes con metástasis sintomáticas conocidas del sistema nervioso central que requieren esteroides</li> </ul>

<b>ECA JAVELIN Bladder 100</b> <b>(Powles et al. 2011)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico de cualquier otra neoplasia maligna dentro de los 5 años anteriores a la aleatorización, excepto cáncer de piel de células basales o de células escamosas tratado adecuadamente, carcinoma in situ de mama o de cuello uterino, cáncer de próstata de bajo grado en vigilancia sin planes de intervención de tratamiento o cáncer de próstata que ha sido tratado adecuadamente con prostatectomía o radioterapia y actualmente sin evidencia de enfermedad o síntomas.</li> </ul> <p><b><u>Grupo Avelumab + Mejor terapia de soporte (n= 350)</u></b></p> <p>Edad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana: 68 años</li> <li>Rango: 37 a 90 años</li> </ul> <p>Localización del tumor primario</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tracto superior: 30.3%</li> <li>Tracto inferior: 69.7%</li> </ul> <p>Localización de base de la metástasis antes de la quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Visceral: 54.6%</li> <li>No visceral: 45.4%</li> </ul> <p>Estado del PD-L1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Positivo: 54.0%</li> <li>Negativo: 39.7%</li> <li>Desconocido: 6.3%</li> </ul> <p>Régimen de la quimioterapia de primera línea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabina más cisplatino: 52.3%</li> <li>Gemcitabina más carboplatino: 42.0%</li> <li>Gemcitabina más cisplatino o carboplatino: 5.7%</li> <li>No reportado: 0.0%</li> </ul> <p>Mejor respuesta a la quimioterapia de primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta completa o parcial: 72.3%</li> <li>Enfermedad estable: 27.7%</li> </ul>

<b>ECA JAVELIN Bladder 100 (Powles et al. 2011)</b>	
	<p><b><u>Grupo Mejor terapia de soporte (n= 350)</u></b></p> <p>Edad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana: 69 años</li> <li>• Rango: 32 a 89 años</li> </ul> <p>Localización del tumor primario</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tracto superior: 23.1%</li> <li>• Tracto inferior: 76.9%</li> </ul> <p>Localización de base de la metástasis antes de la quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visceral: 54.6%</li> <li>• No visceral: 45.4%</li> </ul> <p>Estado del PD-L1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo: 48.3%</li> <li>• Negativo: 37.4%</li> <li>• Desconocido: 14.3%</li> </ul> <p>Régimen de la quimioterapia de primera línea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabina más cisplatino: 58.9%</li> <li>• Gemcitabina más carboplatino: 34.9%</li> <li>• Gemcitabina más cisplatino o carboplatino: 5.7%</li> <li>• No reportado: 0.6%</li> </ul> <p>Mejor respuesta a la quimioterapia de primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta completa o parcial: 72.0%</li> <li>• Enfermedad estable: 28.0%</li> </ul>
<b>Intervención</b>	<p>Avelumab en infusión intravenosa de 1 hora cada 2 semanas en ciclos de 4 semanas; acompañado de la mejor terapia de soporte, la cual se administrará según lo considere apropiado el médico tratante y podría incluir tratamiento con antibióticos, apoyo nutricional, corrección de trastornos metabólicos, control óptimo de los síntomas y manejo del dolor (incluida la radioterapia paliativa), etc. La mejor terapia de soporte no incluye ninguna terapia antitumoral activa, sin embargo, la radioterapia local de lesiones aisladas con intención paliativa es aceptable.</p>
<b>Comparador</b>	<p>Mejor terapia de soporte, la cual se administrará según lo considere apropiado el médico tratante y podría incluir</p>

<b>ECA JAVELIN Bladder 100 (Powles et al. 2011)</b>	
	tratamiento con antibióticos, apoyo nutricional, corrección de trastornos metabólicos, control óptimo de los síntomas y manejo del dolor (incluida la radioterapia paliativa), etc. La mejor terapia de soporte no incluye ninguna terapia antitumoral activa, sin embargo, la radioterapia local de lesiones aisladas con intención paliativa es aceptable.
<b>Desenlaces reportados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Respuesta objetiva</li> <li>• Tiempo de respuesta</li> <li>• Duración de la respuesta</li> <li>• Control de la enfermedad</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Eventos adversos grado 3 y 4</li> </ul>
<b>Financiamiento</b>	Merck, Pfizer

### **C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.**

La calidad metodológica se evaluó utilizando los criterios GRADE, mientras que el riesgo de sesgo fue analizado de forma específica para cada desenlace. Para el ECA, se utilizó la herramienta RoB v1.0

Con relación al desenlace de sobrevida global, calificado con un nivel de certeza muy bajo, evaluado por el ECA JAVELIN Bladder 100 de Powles et al.(6), se penalizó la certeza de evidencia por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión. Se penalizó con un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de realización ya que el estudio fue de etiqueta abierta, y aunque el desenlace mortalidad es objetivo, el personal del estudio al momento de la progresión, decidieron si los pacientes continuaban con Avelumab o iniciaban una terapia subsecuente. Esta decisión clínica no fue estandarizada por el protocolo del estudio, lo que resultó en un uso desbalanceado de la terapia subsecuente. Respecto al criterio de evidencia indirecta, se penalizó con un nivel de evidencia debido a que la población incluye pacientes con enfermedad localmente avanzada, siendo esta una población con un pronóstico distinto a la población con enfermedad metastásica (4), además la intervención como el comparador incluye mejor terapia de soporte, y esta incluye radioterapia paliativa. En relación con la imprecisión, el intervalo de confianza cruzó el umbral 0.85 por lo que se disminuyó un nivel de certeza de evidencia.

El desenlace de progresión fue evaluado del ECA de Powles, et al.(6). Este desenlace fue calificado con un nivel de certeza muy bajo, penalizado por evidencia indirecta e imprecisión. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que la población incluye pacientes con enfermedad localmente avanzada, siendo esta una población con un pronóstico distinto a la población con enfermedad metastásica, además la intervención como el comparador incluye mejor terapia de soporte, y esta incluye radioterapia paliativa. Con respecto a la imprecisión, se le bajo dos niveles de certeza por el intervalo de confianza cruzó los umbrales de 0.80 y 0.90.

El desenlace de eventos adversos serios fue evaluado del resumen y características del estudio JAVELIN Bladder 100(6) según lo informado en el reporte del *ClinicalTrials.gov*. Este desenlace fue clasificado con un nivel de certeza muy bajo, penalizado por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión. Con relación al riesgo de sesgo se decidió disminuir un nivel de evidencia, por riesgo de sesgo de realización. El estudio fue de etiqueta abierta, el riesgo de que participantes y personal clínico alteren el curso de esos eventos es bajo, pero no nulo. Así mismo a pesar de que el estudio fuera de etiqueta abierta, la mayoría de los eventos adversos serios reportados fueron objetivos por ende el riesgo de detección es bajo. Finalmente se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, ya que el intervalo de confianza cruza el umbral de significancia clínica de 0.75.

El desenlace de eventos adversos grado 3 y 4 fue evaluado por el ECA de Powles, et al. (6). Este desenlace fue clasificado con un nivel de certeza bajo debido a que se penalizó por riesgo de sesgo y evidencia indirecta. Respecto al riesgo de sesgo se decidió disminuir un nivel de certeza por alto riesgo de sesgo de realización y riesgo incierto de detección, el estudio fue de etiqueta abierta, el riesgo de que participantes y personal clínico alteren el curso de esos eventos es bajo, pero no nulo. Así mismo se desconoce con totalidad el tipo de eventos adversos grado 3 y 4, por lo que no se podría determinar si son en su mayoría objetivos o subjetivos y por ende el riesgo de detección resulta incierto. Con respecto a evidencia indirecta, se disminuyó un nivel de certeza ya que la población incluye pacientes con enfermedad localmente avanzada, y la intervención como el comparador incluye radioterapia paliativa.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a**.

#### **D. Principales resultados**

Se identificaron dos artículos correspondientes al ECA “JAVELIN Bladder 100”. Para la presente ETS se decidió usar los datos de la publicación de Powles et al. (6) debido

a que presentaban los resultados finales de los desenlaces priorizados según protocolo. No se incluyen los resultados post hoc considerados exploratorios (23).

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico, abierto, JAVELIN Bladder 100. Los resultados de sobrevida global, progresión y eventos adversos grado 3 y 4 corresponden a los resultados publicado por Powles et al. (6) Los resultados de eventos adversos serios corresponden a la revisión del ECA “JAVELIN Bladder 100” publicada en el *ClinicalTrials.gov* (24). El equipo metodológico utilizó el software Stata v18.0 para realizar los cálculos de las medidas relativas y el GRADEpro para calcular la diferencia absoluta.

### **1. Sobrevida Global:**

Para este desenlace, se consideró el estudio de Powles et al. (6), que incluyó una población con CU irsecable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de más de 19 meses, se registraron 145/350 muertes (41.40%) en el grupo tratado con avelumab junto con el mejor tratamiento de soporte y 179/350 (51.10%) en el grupo tratado con únicamente mejor terapia de soporte. El HR para la sobrevida global fue 0.69 (IC 95%: 0.56 a 0.86), los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de sobrevida global entre ambos regímenes.

En relación con la sobrevida global, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia a cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión

**2. Calidad de vida:** No se encontraron estudios para este desenlace.

### **3. Eventos Adversos Serios:**

Para este desenlace, se consideró los datos descritos del estudio JAVELIN Bladder 100 en el reporte del *clinicaltrials.gov* (24). Se evaluaron estos eventos adversos serios desde la primera dosis hasta 90 días después de la administración de la última dosis del tratamiento del estudio. El análisis incluyó población con CU irsecable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad. La incidencia de eventos adversos serios fue de 111/344 eventos (32.30%) en el grupo que recibió avelumab junto con la mejor terapia de soporte, y 73/345 eventos (21.20%) en quienes recibieron únicamente

mejor terapia de soporte. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR), el cual fue de 1.52 (IC 95%: 1.18 a 1.97).

En relación con los eventos adversos serios, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia a cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

#### **4. Progresión:**

Para este desenlace, se consideró el estudio de Powles et al. (6), que incluyó una población con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad. La incidencia de progresión fue de 130/350 eventos (37.10%) en el grupo que recibió avelumab junto con la mejor terapia de soporte, y 160/350 eventos (45.70%) en quienes recibieron únicamente mejor terapia de soporte. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el RR, el cual fue de 0.81 (IC 95%: 0.69 a 0.92).

En relación con la progresión, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta y dos niveles de certeza por imprecisión.

#### **5. Eventos Adversos grado 3 y 4:**

Para este desenlace, se consideró el estudio de Powles et al. (6), que incluyó una población con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad. La incidencia de eventos adversos 3 y 4 fue de 163/344 eventos (47.40%) en el grupo que recibió avelumab junto con la mejor terapia de soporte, y 87/345 eventos (25.20%) en quienes recibieron únicamente mejor terapia de soporte. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el RR, el cual fue de 1.88 (IC 95%: 1.52 a 2.32).

En relación con la progresión, la certeza de la evidencia fue baja (se tiene poca confianza en el efecto estimado; el efecto real podría ser sustancialmente diferente). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.

**E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE**

<p><b>Población:</b> Adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico* que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.</p> <p><b>Intervención:</b> Avelumab</p> <p><b>Comparador:</b> Mejor terapia de soporte</p> <p><b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sobrevida global:</b> ECA de Powles et al., 2020</li> <li>➤ <b>Calidad de vida:</b> No se encontró evidencia para este desenlace</li> <li>➤ <b>Eventos adversos serios:</b> NCT02603432</li> <li>➤ <b>Eventos adversos grado 3 y 4:</b> ECA de Powles et al., 2020</li> <li>➤ <b>Progresión:</b> ECA de Powles et al., 2020</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Avelumab	Comparación: Mejor terapia de soporte	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
<b>Sobrevida Global</b> (Más de 19 meses)	CRITICO	1 ECA (n = 700)	145/350 (41.4%)	179/350 (51.1%)	<b>HR:</b> 0.69 (0.56 a 0.86)	121 menos por 1000 (de 181 menos a 52 menos)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al brindar avelumab en lugar de mejor terapia de soporte, podría ser que modifiquemos la sobrevida global, aunque la evidencia es incierta
<b>Calidad de Vida</b>	CRITICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
<b>Eventos adversos serios</b> (Evaluado hasta 90 días después de la última toma de medicamento)	CRITICO	NCT02603432	111/344 (32.3%)	73/345 (21.2%)	<b>RR:</b> 1.52* (1.18 a 1.97)	110 más por 1000 (de 38 más a 205 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b,d,e</sup>	Al brindar avelumab en lugar de mejor terapia de soporte, podría ser que modifiquemos los eventos adversos serios, aunque la evidencia es incierta.

<b>Eventos adversos grado 3 y 4</b> (Evaluado hasta 90 días después del último tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA (n=700)	163/344 (47.4%)	87/345 (25.2%)	<b>RR: 1.88*</b> (1.52 a 2.32)	222 más por 1000 (de 131 más a 333 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b,f</sup>	Por cada 1000 personas a las que brindemos avelumab en lugar de la mejor terapia de soporte, podría ser que causemos 222 eventos adversos grado 3 y 4 más (+131 a + 333), aunque la evidencia es incierta
<b>Progresión</b> (Tiempo de seguimiento no reportado)	IMPORTANTE	1 ECA (n = 700)	130/350 (37.1%)	169/350 (48.3%)	<b>RR: 0.76*</b> (0.65 a 0.92)	116 menos por 1000 (de 169 menos a 39 menos)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b,g</sup>	Al brindar avelumab en lugar de mejor terapia de soporte, podría ser que modifiquemos la progresión, aunque la evidencia es incierta

**Abreviaturas utilizadas:** HR: Hazard Ratio; RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza

\*Calculado por el equipo metodológico del CETS

\*\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuye un nivel de certeza por alto riesgo de sesgo de realización, ya que el estudio fue de etiqueta abierta, y aunque el desenlace mortalidad es objetivo, el personal del estudio al momento de la progresión, decidieron si los pacientes continuaban con avelumab o iniciaban una terapia subsecuente. Esta decisión clínica no fue estandarizada por el protocolo del estudio, lo que resultó en un uso desbalanceado de la terapia subsecuente.
- Se disminuye un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que la población incluye pacientes con enfermedad localmente avanzada, siendo esta una población con un pronóstico distinto a la población con enfermedad metastásica, además la intervención como el comparador incluye mejor terapia de soporte, y esta incluye radioterapia paliativa.
- Se disminuye un nivel de certeza por imprecisión ya que el intervalo de confianza cruza el umbral de relevancia clínica de 0.85
- Se disminuye un nivel de certeza por alto riesgo de sesgo de realización. El estudio fue de etiqueta abierta, el riesgo de que participantes y personal clínico alteren el curso de esos eventos es bajo, pero no nulo.
- Se disminuye un nivel de certeza por imprecisión ya que el intervalo de confianza cruza el umbral de significancia clínica de 0.75
- Se disminuye un nivel de certeza por alto riesgo de sesgo de realización y riesgo incierto de detección. El estudio fue etiqueta abierta, el riesgo de que participantes y personal clínico alteren el curso de esos eventos es bajo, pero no nulo. Así mismo se desconoce con totalidad el tipo de eventos adversos grado 3 y 4, por lo que no se podría determinar si son en su mayoría objetivos o subjetivos y por ende el riesgo de detección resulta incierto.
- Se disminuye dos niveles de certeza por imprecisión ya que el intervalo de confianza cruza dos umbrales de significancia clínica: 0.80 y 0.90

## V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia, se consideró la certeza de los desenlaces críticos. Entre estos desenlaces, no se reportó evidencia para calidad de vida. La sobrevida global y los eventos adversos serios presentaron una certeza de la evidencia muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En este caso, al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como “**muy baja**”.

## V.5 BALANCE DE EFECTOS

### A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

En la búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes, no se identificaron estudios sobre los valores y preferencias de los pacientes para población con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad. Se pudo realizar la entrevista del paciente, quien nos manifestó que su prioridad era alargar la sobrevida, sin embargo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 4** del presente informe.

### B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (20). Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG varían entre desenlaces dicotómicos y numéricos. Para esta ETS no se contó con desenlaces numéricos.

### C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Basado en la evidencia sobre la eficacia y seguridad de avelumab junto con la mejor terapia de soporte en población con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad, presentada en la tabla resumen de evidencia (SoF) de GRADE, los umbrales de relevancia clínica propuestos

por la metodología IQWiG y la certeza de la evidencia para el desenlace crítico, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 7**)

**Tabla 7.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos por IQWiG
<b>Sobrevida global</b> (Más de 19 meses) [CRÍTICO]	<b>HR:</b> 0.69 (0.56 a 0.86) Muy baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Eventos adversos serios</b> (Evaluado hasta 90 días después de la última toma de medicamento) [CRÍTICO]	<b>RR:</b> 1.52 (1.18 a 1.97) Muy baja ⊕○○○	
<b>Calidad de vida</b> [CRÍTICO]	No se encontró evidencia para este desenlace	

#### 1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En población con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad, el efecto en la sobrevida global (mortalidad) de avelumab junto con la mejor terapia de soporte en comparación con únicamente mejor terapia de soporte, con una media de seguimiento de más de 19 meses, tiene una certeza de evidencia muy baja, por lo que no es posible cuantificar la magnitud del efecto. Asimismo, no se encontró evidencia para el desenlace de calidad de vida.

Durante la sesión deliberativa, se llevó a cabo una primera ronda de votación para valorar la magnitud de los efectos deseables de la tecnología evaluada. Seis de diez participantes consideraron que el juicio para este criterio es "no lo sé" debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja para los efectos en los desenlaces evaluados; tres de diez participantes votaron por la opción "moderado"; y un participante votó por la opción de "pequeño".

Debido a que ninguna de las opciones alcanzó al menos el 70% de los votos, se desarrolló una discusión entre los participantes, en la que se analizaron los resultados presentados por el equipo metodológico y se intercambiaron diversas perspectivas clínicas y contextuales. Con base en este intercambio, se procedió a una segunda ronda de votación.

En la segunda ronda, cinco de diez participantes votaron por la opción "moderado", cuatro de diez participantes votaron por la opción "no lo sé" y un miembro votó por la opción "pequeño". La opción "moderado" fue respaldada por los representantes de Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud, IAFAS FAP, RON, DGAIN e IPRESS solicitante, quienes sustentaron su decisión en su experiencia clínica y en la aceptación de la tecnología en guías de práctica clínica internacionales. En este contexto, se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos. Por ello, el juicio para este criterio fue que la magnitud de los efectos deseables es "moderada".

## **2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):**

En población con CU irsecable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad, el efecto en los eventos adversos serios de avelumab junto con la mejor terapia de soporte en comparación con únicamente mejor terapia de soporte, con un seguimiento de hasta 90 días posteriores a la última aplicación del medicamento, tiene una certeza de evidencia muy baja, por lo que no es posible cuantificar la magnitud del efecto.

Durante la sesión deliberativa, se realizó una primera ronda de votación para valorar la magnitud de los efectos deseables de la tecnología evaluada ante la ausencia de consenso sobre el juicio para este criterio. Es importante señalar que, antes de esta votación, uno de los participantes se retiró de la sesión alegando problemas técnicos, quedando nueve miembros del grupo de trabajo. En esta primera ronda, cinco de nueve participantes consideraron que el juicio para este criterio es "pequeño", y los cuatro participantes restantes consideraron la opción "no lo sé".

Debido a que ninguna de las opciones alcanzó al menos el 70% de los votos, se desarrolló una discusión entre los participantes, en la que se analizaron los resultados presentados por el equipo metodológico y se intercambiaron diversas perspectivas clínicas y contextuales. Con base en este intercambio, se procedió a una segunda ronda de votación.

En la segunda ronda, cinco de nueve participantes votaron por la opción "pequeño". Esta posición fue respaldada por los representantes de DPCAN, IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON e IPRESS solicitante, quienes sustentaron su decisión en su experiencia clínica donde los eventos adversos

serios suelen ser manejables, así mismo consideraron las incidencias de eventos presentados por el equipo metodológico de la ETS-EMC, mencionando que esa diferencia reflejaba una magnitud de los efectos indeseables “pequeña” y los cuatro participantes restantes votaron por la opción “no lo sé” debido a la certeza de evidencia muy baja para los resultados. En este contexto, se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos. Por ello, el juicio para este criterio fue que la magnitud de los efectos indeseables es “**pequeña**”.

### **3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:**

En población con CU irrecable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad, el balance entre los efectos deseables e indeseables de avelumab junto con la mejor terapia de soporte en comparación con únicamente mejor terapia de soporte tiene una certeza de evidencia muy baja, un juicio global para efectos deseables e indeseables de “moderado” y “pequeño”, respectivamente.

Durante la sesión deliberativa, se llevó a cabo una primera ronda de votación para valorar la magnitud de los efectos deseables de la tecnología evaluada ante la ausencia de consenso sobre el juicio para este criterio. En esta ronda cinco de nueve participantes votaron por la opción "probablemente favorece a la intervención" y los cuatro participantes restantes votaron por la opción “no lo sé” debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja.

Debido a que ninguna de las opciones alcanzó al menos el 70% de los votos, se desarrolló una discusión entre los participantes, en la que se analizaron los resultados presentados por el equipo metodológico y se intercambiaron diversas perspectivas clínicas y contextuales. Con base en este intercambio, se procedió a una segunda ronda de votación.

En esta segunda ronda, cinco de nueve participantes votaron por la opción "probablemente favorece a la intervención". Este juicio fue respaldado por los representantes de DPCAN, IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON, IPRESS solicitante, quienes fundamentaron su decisión en su experiencia clínica y en la inclusión de la tecnología en GPC internacionales. Asimismo, señalaron que, si bien la certeza de evidencia era muy baja, el estimado puntual del efecto sobre la supervivencia global era suficientemente relevante como para no ser ignorado. Por otra parte, los cuatro participantes restantes votaron por la opción “no lo sé”.

En este contexto, se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos. Por ello, el juicio para este criterio fue que el balance entre los efectos deseables e indeseables es “**probablemente favorece a la intervención**”.

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Acorde a la definición operacional para este tipo de ETS-EMC, se consideró que una tecnología sanitaria era innovadora si mostraba una mejora significativa en desenlaces finales relevantes para la salud de los pacientes, reflejada en una mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, y respaldada por evidencia de al menos certeza moderada. Como la certeza de evidencia fue considerada “muy baja”, el grupo de trabajo determinó que el juicio para este criterio fue tecnología sanitaria “**no innovadora**”.

## V.7 EQUIDAD

Se evaluó el impacto potencial de la tecnología en la equidad en salud, considerando sus efectos diferenciados en poblaciones vulnerables o con características asociadas a desventajas o disparidades (16). Sin embargo, la búsqueda realizada no identificó estudios en Perú ni en otros países de América Latina que analizaran el impacto del uso de avelumab población con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad.

Sin embargo, se consideró que los pacientes contemplados en esta evaluación ya mantienen un contacto regular con el sistema de salud, lo que sugiere que la implementación de esta terapia no representaría una barrera adicional en términos de accesibilidad. Dado que la administración del medicamento se realiza por vía intravenosa cada dos semanas, se estimó que la frecuencia de visitas requeridas es coherente con la dinámica actual de atención en esta población, por lo que no se prevén desigualdades significativas atribuibles al régimen de administración o a la necesidad de acudir periódicamente a un establecimiento de salud.

Adicionalmente, se destacó de forma positiva que la incorporación de esta tecnología permitiría el acceso a una opción terapéutica para personas que previamente no contaban con alternativas disponibles. El grupo consideró que esta ampliación del acceso representa un avance concreto hacia la equidad sanitaria, al ofrecer una oportunidad de tratamiento allí donde antes no existía, particularmente en pacientes con necesidades no cubiertas por las intervenciones actuales.

Durante la sesión deliberativa, se llevó a cabo una primera ronda de votación para valorar la equidad de la tecnología evaluada ante la ausencia de consenso sobre el juicio para este criterio. En esta ronda, cinco de nueve participantes votaron por la opción "probablemente aumentada" mientras que los cuatro participantes restantes votaron por la opción "no lo sé".

Debido a que ninguna de las opciones alcanzó al menos el 70% de los votos, se desarrolló una discusión entre los participantes en la que se analizaron los resultados presentados por el equipo metodológico y se intercambiaron diversas perspectivas clínicas y contextuales. Con base en este intercambio, se procedió a una segunda ronda de votación.

En la segunda ronda de votación, cinco de nueve participantes votaron por la opción "probablemente aumentada". Este juicio fue respaldado por los representantes de IAFAS EsSalud, IAFAS SIS, IAFAS FAP, RON e IPRESS solicitante, quienes sustentaron su voto en los probables beneficios clínicos que implicaría la incorporación de la tecnología al sistema nacional de salud público. Por otra parte, los cuatro miembros restantes votaron por la opción "no lo sé". En este contexto, se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos. Por ello, el juicio para este criterio fue que la equidad en salud estaría "**probablemente aumentada**".

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos, no se plantearon variantes clínicas. Los detalles de los costos unitarios se pueden consultar en el **Anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CONOSCE/CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con Carcinoma Urotelial metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, es de S/. 344 310.27, al comparar avelumab frente a la mejor terapia de soporte.

**Tabla 8.** Costos desgregados por comparador y tecnología sanitaria.

Tecnología Sanitaria	Enfermedad		Procedimientos	Costos (S/.) Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
<b>Comparador:</b> Mejor terapia de soporte	Carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino	<b>HNERM</b>	8 603.32	0.29	8 603.62
<b>Tecnología Sanitaria:</b> Avelumab		<b>HNERM</b>	9 296.49	343 617.28	352 913.76

**Tabla 9.** Diferencia de costos del comparador y la tecnología sanitaria.

Variante Clínica		Costos Unitarios (S/.)		Diferencia de Costos (S/.)
		Comparador: Mejor terapia de soporte	Tecnología Sanitaria: Avelumab	
Carcinoma Urotelial metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino	<b>HNERM</b>	8 603.62	352 913.76	<b>344 310.15</b>

Los representantes del grupo de trabajo valoraron la información económica presentado y consideraron, por unanimidad, que el juicio para este criterio es “**costos extensos**”.

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La revisión no identificó estudios que evaluaran la relación costo-efectividad de avelumab en comparación con mejor terapia de soporte en población adulta con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico (estadio IV), que no presentaron progresión de la enfermedad. El grupo de trabajo consideró por unanimidad que “**ningún estudio incluido**” era la opción adecuada para valorar este criterio.

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 10**

**Tabla 10.** Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicios						
	<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa	
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balance de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora				TS innovadora		
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

#### a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En población adulta diagnosticados con CU, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, recomendamos el uso de avelumab (**Recomendación a favor de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

**Comentarios:** Ante la ausencia de consenso sobre la recomendación, se realizó una primera ronda de votación. En esta ronda de votación cinco de los nueve participantes (DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN) votaron por “no recomendar la tecnología sanitaria [recomendación en contra]”, mientras que los cuatro participantes restantes (IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON e IPRESS solicitante) votaron por “recomendar la tecnología sanitaria [recomendación a favor]”.

Debido a que ninguna de las opciones alcanzó al menos el 70% de votos para ser elegida, se desarrolló una discusión entre los participantes, en la que se analizaron los resultados presentados por el equipo metodológico y se intercambiaron diversas perspectivas clínicas y contextuales. Con base en este intercambio, se procedió a una segunda ronda de votación

En la segunda ronda de votación, cuatro de nueve participantes (DIGEMID, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, y DGAIN) votaron por “no recomendar la tecnología sanitaria [recomendación en contra]”, mientras que los cinco participantes restantes (DPCAN, IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON, e IPRESS solicitante) votaron por “recomendar la tecnología sanitaria [recomendación a favor]”. En este contexto, se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos. Por ello, por mayoría simple, se emitió una recomendación a favor del uso de la tecnología sanitaria.

El grupo de trabajo sustentó esta recomendación en base a lo siguiente: si bien la evidencia disponible fue calificada con certeza “muy baja” debido a limitaciones metodológicas, el estimado puntual del efecto sugiere un beneficio clínico potencialmente importante en términos de supervivencia global, con un perfil de seguridad considerado aceptable en la práctica clínica. Además, se reconoció la existencia de una necesidad clínica no cubierta en la población objetivo, conformada por personas con enfermedad

“controlada” que aún enfrentan un riesgo significativo de recaída y que actualmente no cuentan con alternativas terapéuticas disponibles. En conjunto, la posibilidad de un beneficio clínico relevante, la ausencia de opciones disponibles y la aceptabilidad del perfil de seguridad llevaron al panel a concluir que los beneficios potenciales superan las incertidumbres existentes. Por ello, se emitió una recomendación positiva, condicionada al seguimiento cuidadoso de su implementación en la práctica clínica.

En adición, los resultados reportados por el ensayo clínico que fue cuerpo de evidencia para esta evaluación tuvieron un nivel de certeza “muy bajo”. Por ello, la IPRESS que brinde avelumab en fase de mantenimiento debe generar información sobre su efectividad clínica y remitirla a la RENETSA anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

### b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Probablemente favorece a la intervención	A pesar de la muy baja certeza de la evidencia, el estimado puntual del efecto sugiere un posible beneficio en sobrevida global. Si bien persisten incertidumbres relevantes, el panel consideró que los efectos deseables podrían ser mayores que los indeseables en determinados contextos clínicos, por lo que se optó por una recomendación cautelosa.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Muy baja	Al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”.
Tipo de desenlace evaluado	Críticos	Los desenlaces finales críticos incluidos en la evaluación fueron sobrevida global y eventos adversos, el desenlace de calidad de vida no cuenta con evidencia para la PICO establecida.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja.</b>		

## VIII CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mediante el Oficio N° 315-GRP-ESSALUD-2025.
- El CU constituye la décima neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, siendo el tracto urinario inferior, particularmente la vejiga, la localización más común. En los países occidentales, se estima una incidencia anual cercana a 2 casos por cada 100,000 habitantes. En el contexto nacional, según datos del INEN, se reportaron aproximadamente 160 nuevos casos de cáncer de vejiga en el año 2023. Por su parte, el IHME estimó que, en 2021, la tasa de mortalidad por esta neoplasia en el Perú fue de 1.22 por cada 100,000 habitantes.
- El avelumab representa una estrategia terapéutica al actuar como inhibidor de puntos de control inmunológico. Su capacidad para bloquear la interacción PD-L1/PD-1 permite restaurar la actividad citotóxica de los linfocitos T, promoviendo una respuesta inmune sostenida contra células tumorales.
- El objetivo de esta ETS – EMC fue identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de avelumab en adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.
- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **no existe alternativa**; efectos deseables: **moderado**; efectos indeseables: **pequeño**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: **probablemente favorece a la intervención**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **probablemente aumentada**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, considerando los juicios formulados para los criterios de la evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación a favor del uso de avelumab en adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable (**recomendación a favor de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

**IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC**

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol</b>	<b>Contribución</b>
Jorge Enrique Silva Fiestas	Líder metodológico	Búsqueda, selección y evaluación del riesgo de sesgo, así como síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Naysha Becerra Chauca	Equipo metodológico	Coordinación y apoyo metodológico en la búsqueda, selección, evaluación del riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia.
Danny Alexander Acosta Quispe	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
E.F.P.S	Paciente solicitante	Entrevista, y descripción de la condición de salud. Además, priorización de desenlaces según interés particular.
Fátima Laines Gonzales	Coordinador del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Zaida Dennise Morante Cruz	Grupo de trabajo-Representante de RON	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Atilio Renan Romero Pineda	Grupo de trabajo-Médico especialista, IPRESS solicitante	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Jessy Lu Chang Chang	Grupo de trabajo-Representante de DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maria Emilia Ledezma Carbajal	Grupo de trabajo-Representante de DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Carmen María Granda Neira	Grupo de trabajo-Representante de DGAIN	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Sherly Katherine Figueroa Maturrano	Grupo de trabajo-Representante de IAFAS SIS	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Ruben Dario Hermoza Ibañez	Grupo de trabajo-Representante de IAFAS ESSALUD	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Rebeca Azucena Serra Jaramillo	Grupo de trabajo-Representante de IAFAS FOSFAP	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Martin Contreras Gamonal	Grupo de trabajo-Representante de IAFAS EP	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Miguel Armando Zuñiga Olivares	Grupo de trabajo-Representante de IAFAS SALUDPOL	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

## X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

## XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## XII REFERENCIAS

1. Soares A, Bourlon M, Wong A, Joshi A, Jardim D, Korbenfeld E, et al. Management of Metastatic Urothelial Carcinoma in Emerging Markets (EM): An Expert Opinion. Clin Genitourin Cancer. 2024;22(2):467-75.
2. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017;24(10):730-4.
3. Vassiliou V, Katsila T, Sodergren S, Kardamakis D. Radiotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Rationale and Clinical Applications. Anticancer Res. 2022;42(8):3767-78.
4. Rouprêt M, Seisen T, Birtle A, Capoun O, Compérat E, Dominguez-Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. Eur Urol. 2023;84(1):49-64.
5. Zhang B, Li J, Wu Z, Li C, Sun T, Zhuo N, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Characteristics of Renal Pelvis Urothelial Carcinoma and Its Relationship with Microvessel Density. Ultrasound Med Biol. 2021;47(2):236-43.
6. Powles T, Park S, Voog E, Caserta C, Valderrama B, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-30.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 4 de junio de 2025]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
8. INEN. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2025 [citado 4 de junio de 2025]. Casos Nuevos Según Localización Del Tumor Primario. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMmQ2MDU0ZjMtNmIxYy00OTVlTGxZmltZmE0MGUxMmEyYWZiliwidCI6IjU0Mjk5YmJLWE4MzctNDVINy1hYzljLTZjMDImM2E2YjhkO SJ9>
9. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, Santis MD, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(3):244-58.
10. Yu E, Mudireddy M, Biswas R, Aragon-Ching J. The role of switch maintenance therapy in urothelial cancers. Ther Adv Urol. 2023;15:17562872221147760.
11. MERCK. Bevancio 20mg/mL [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2025]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01297\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01297_V01.pdf)

12. Bethesda. Avelumab. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2022 [citado 5 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548530/>
13. FDA. U.S. FOOD & DRUG. FDA; 2020 [citado 5 de junio de 2025]. FDA approves avelumab for urothelial carcinoma maintenance treatment. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-avelumab-urothelial-carcinoma-maintenance-treatment>
14. EMA. European Medicines Agency science medicines health. 2025 [citado 5 de junio de 2025]. Bavencio. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
15. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
16. RENETSA. Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022 [citado 19 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/normas-legales/3668859-243-2022-j-ope-ins>
17. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
18. Guyatt G, Oxman A, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7.
19. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* 2020;119:126-35.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. General Methods: Draft of Version 8.0 [Internet]. 2025 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_entwurf-fuer-version-8-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-8-0.pdf)
21. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/investigacion-monitoreo-y-evaluacion/carga-de-enfermedad/>
22. INEN. Guía de práctica clínica de neoplasia maligna vejiga urinaria [Internet]. 20213 [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: [https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas\\_tecnicas/2013/02122014\\_GUIA\\_DE\\_PRACTICA\\_CLINICA\\_DE\\_NEOPLASIA\\_MALIGNA\\_VEJIGA\\_URINARIA.pdf](https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIA_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_NEOPLASIA_MALIGNA_VEJIGA_URINARIA.pdf)
23. Gupta S, Climent Duran M, Sridhar S, Powles T, Bellmunt J, Park S, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term outcomes from the JAVELIN Bladder 100 trial in older patients. *ESMO Open.* 2025;10(4):104506.
24. Pfizer, Merck. A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 [citado 17 de junio de 2025]. Report No.: NCT02603432. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02603432>

**XIII ANEXOS****ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA****Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados**

<b>Base de datos</b>		Medline	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		17 de mayo de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 15 de mayo de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	"urothelial carcinoma" [tiab] OR "carcinoma urothelial" [tiab] OR (urothelial [tiab] AND carcinoma [tiab])	3,812,381
Intervención	2	Avelumab [text Word]	1,569
Desenlace	3	(Progression-Free Survival [MH] OR Progression Free Survival [MH] OR Event-Free Survival [MH] OR Event Free Survival [MH] OR "Progression-Free Survival" [TIAB] OR "Progression Free Survival" [TIAB] OR "Event-Free Survival" [TIAB] OR "Event Free Survival" [TIAB] OR "Progression-Free Survival" [OT] OR "Progression Free Survival" [OT] OR "Survival, Progression-Free" [OT] OR "Event-Free Survival" [OT] OR "Event Free Survival" [OT])	48,448
Final		#1 AND #2 AND #3	80

<b>Base de datos</b>		Scopus	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		17 de febrero de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	(INDEXTERMS("Breast Neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY("Breast Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY(Neopl*) OR TITLE-ABS-KEY(Breast)) OR TITLE-ABS("Breast Tumo*") OR (TITLE-ABS-KEY(Tumor) AND TITLE-ABS-KEY(Breas*)) OR TITLE-ABS-KEY("Breast Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY(Canc*) AND TITLE-ABS-KEY(Breas*)) OR TITLE-ABS("Cancer of the Breast") OR TITLE-ABS("Malignant Neoplasm of Breast") OR TITLE-ABS("Breast Malignant Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY(Breas*) AND TITLE-ABS-KEY(Malig*) AND TITLE-ABS-KEY(Neoplas*)) OR TITLE-ABS-KEY("Malignant Tumor of Breast") OR TITLE-ABS("Breast Malignant Tumo*") OR TITLE-ABS("Mammary Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY(Canc*) AND TITLE-ABS-KEY(Mamm*)) OR TITLE-ABS("Mammary Canc*") OR (TITLE-ABS-KEY(Mamm*) AND TITLE-ABS-KEY(Neopl*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*)) OR TITLE-ABS("Human Mammary Neopl*") OR (TITLE-ABS-KEY(Neopl*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*) AND TITLE-ABS-KEY(Mamm*)) OR TITLE-ABS-KEY("Breast Carcino*") OR (TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND	3,951,216

		TITLE-ABS-KEY(Breas*) OR (TITLE-ABS-KEY(Mamm*) AND TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*)) OR (TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*) AND TITLE-ABS-KEY(Mamm*)) OR TITLE-ABS("Human Mammary Carcino*") OR (TITLE-ABS-KEY(Mamm*) AND TITLE-ABS-KEY(Carcino*) AND TITLE-ABS-KEY(Huma*)) OR TITLE-ABS("Human Mammary Carcino*"))	
Objetivo del estudio	2	(CHEM(term) OR TITLE-ABS(Lynparza))	68
Desenlace	3	(INDEXTERMS("progression free survival") OR TITLE-ABS("progression free survival") OR TITLE-ABS(PFS) OR INDEXTERMS("Disease-Free Survival") OR TITLE-ABS("Disease-Free Survival") OR TITLE-ABS(DFS) OR TITLE-ABS("invasive disease free survival") OR TITLE-ABS(IDFS)) AND (TITLE-ABS(surrogate*) OR TITLE-ABS(surrogac*) OR TITLE-ABS(endpoint) OR TITLE-ABS("end point*")) OR TITLE-ABS(relation*))	43,315
Final		#1 AND #2 AND #3	43

<b>Base de datos</b>		Embase	
<b>Plataforma</b>		Embase	
<b>Fecha de búsqueda</b>		17 de febrero de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	('Breast Neoplasms'/exp OR 'Breast Neopl*' OR (Neopl* OR Breast) OR 'Breast Tumo*':ti,ab OR (Tumor AND Breas*) OR 'Breast Canc*' OR (Canc* AND Breas*) OR 'Cancer of the Breast':ti,ab OR 'Malignant Neoplasm of Breast':ti,ab OR 'Breast Malignant Neopl*':ti,ab OR (Breas* AND Malig* AND Neoplas*) OR 'Malignant Tumor of Breast' OR 'Breast Malignant Tumo*':ti,ab OR 'Mammary Canc*':ti,ab OR (Canc* AND Mamm*) OR 'Mammary Canc*':ti,ab OR (Mamm* AND Neopl* AND Huma*) OR 'Human Mammary Neopl*':ti,ab OR (Neopl* AND Huma* AND Mamm*) OR 'Breast Carcino*' OR (Carcino* AND Breas*) OR (Mamm* AND Carcino* AND Huma*) OR (Carcino* AND Huma* AND Mamm*) OR 'Human Mammary Carcino*':ti,ab OR (Mamm* AND Carcino* AND Huma*) OR 'Human Mammary Carcino*':ti,ab)	2,483,536
Objetivo del estudio	2	(Olaparib:tn OR Lynparza:ti,ab)	175
Desenlace	3	('progression free survival'/exp OR 'progression free survival':ti,ab OR PFS:ti,ab OR 'Disease-Free Survival'/exp OR 'Disease-Free Survival':ti,ab OR DFS:ti,ab OR 'invasive disease free survival':ti,ab OR IDFS:ti,ab) AND (surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR 'end point*':ti,ab OR relation*:ti,ab)	
Final		#1 AND #2 AND #3	84

<b>Base de datos</b>		Cochrane	
<b>Plataforma</b>		CENTRAL	
<b>Fecha de búsqueda</b>		17 de febrero de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 17 de febrero de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	([mh "Breast Neoplasms"] OR ("Breast" NEXT Neopl*):ti,ab,kw OR (Neopl*:ti,ab,kw OR Breast:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Tumo*):ti,ab OR (Tumor:ti,ab,kw AND Breas*:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Canc*):ti,ab,kw OR (Canc*:ti,ab,kw AND Breas*:ti,ab,kw) OR "Cancer of the Breast":ti,ab OR "Malignant Neoplasm of Breast":ti,ab OR ("Breast Malignant" NEXT Neopl*):ti,ab OR (Breas*:ti,ab,kw AND Malig*:ti,ab,kw AND Neoplas*:ti,ab,kw) OR "Malignant Tumor of Breast":ti,ab,kw OR ("Breast Malignant" NEXT Tumo*):ti,ab OR ("Mammary" NEXT Canc*):ti,ab OR (Canc*:ti,ab,kw AND Mamm*:ti,ab,kw) OR ("Mammary" NEXT Canc*):ti,ab OR (Mamm*:ti,ab,kw AND Neopl*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Neopl*):ti,ab OR (Neopl*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw AND Mamm*:ti,ab,kw) OR ("Breast" NEXT Carcino*):ti,ab,kw OR (Carcino*:ti,ab,kw AND Breas*:ti,ab,kw) OR (Mamm*:ti,ab,kw AND Carcino*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw) OR (Carcino*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw AND Mamm*:ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Carcino*):ti,ab OR (Mamm*:ti,ab,kw AND Carcino*:ti,ab,kw AND Huma*:ti,ab,kw) OR ("Human Mammary" NEXT Carcino*):ti,ab)	
Objetivo del estudio	2	(Olaparib:kw OR "AZD 2281 "AZD-2281"":ti,ab OR AZD2281:ti,ab OR Lynparza:ti,ab)	
Desenlace	3	([mh "progression free survival"] OR "progression free survival":ti,ab OR PFS:ti,ab OR [mh "Disease-Free Survival"] OR "Disease-Free Survival":ti,ab OR DFS:ti,ab OR "invasive disease free survival":ti,ab OR IDFS:ti,ab) AND (surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR ("end" NEXT point*):ti,ab OR relation*:ti,ab)	
Final		#1 AND #2 AND #3	

### Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

<b>Base de datos</b>		Medline	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		19 de mayo del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 19 de mayo del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"urothelial carcinoma" [TIAB] OR "carcinoma urothelial" [TIAB] OR (urothelial [TIAB] AND carcinoma [TIAB]) OR (cancer [TIAB] AND urothelial [TIAB]) OR "Urethral	79 518

		Neoplasms" [Mesh] OR "Urethral Neoplasms" [TIAB] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[TIAB]	
Intervención / Comparación	2	avelumab [TEXT WORD] OR MSB0010718C [TEXT WORD] OR MSB-0010718C [TEXT WORD] OR bavencio [TEXT WORD] OR MSB-0010682 [ALL] OR MSB0010682 [TEXT WORD]	1252
Tipo de estudio	3	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]) OR ((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])	7 071 304
Final	4	#1 AND #2 AND #3	230

<b>Base de datos</b>		EMBASE	
<b>Plataforma</b>		-	
<b>Fecha de búsqueda</b>		19 de mayo del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 19 de mayo del 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	'urothelial carcinoma':ti,ab OR 'carcinoma urothelial':ti,ab OR (urothelial:ti,ab AND carcinoma:ti,ab) OR (cancer:ti,ab AND urothelial:ti,ab) OR 'Urethral Neoplasms'/exp OR 'Urethral Neoplasms':ti,ab OR 'Urinary Bladder Neoplasms'/exp OR 'Urinary Bladder Neoplasms':ti,ab	144 226
Intervención / Comparación	2	avelumab OR MSB0010718C OR MSB-0010718C OR bavencio OR MSB-0010682 OR MSB0010682	8413
Tipo de estudio	3	(term:it OR term:it OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Systematic Review':ti,ab OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab) OR ((clinical:ti,ab AND trial:ti,ab) OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use':lnk)	3 279 978
Final	4	#1 AND #2 AND #3	671

<b>Base de datos</b>		The Cochrane Library	
<b>Plataforma</b>		-	
<b>Fecha de búsqueda</b>		19 de mayo del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 19 de mayo del 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	"urothelial carcinoma":ti,ab OR "carcinoma urothelial":ti,ab OR (urothelial:ti,ab AND carcinoma:ti,a	3747

		b) OR (cancer:ti,ab AND urothelial:ti,ab) OR [mh "Urethral Neoplasms":ti,ab OR [mh "Urinary Bladder Neoplasms":ti,ab OR "Urinary Bladder Neoplasms":ti,ab]	
Intervención / Comparación	2	avelumab:ti,ab,kw OR MSB0010718C:ti,ab,kw OR MSB-0010718C:ti,ab,kw OR bavencio:ti,ab,kw OR MSB-0010682 OR MSB0010682:ti,ab,kw	475
Final	4	#1 AND #2	156

<b>Base de datos</b>		LILACS	
<b>Plataforma</b>		Biblioteca Virtual en Salud	
<b>Fecha de búsqueda</b>		19 de mayo del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos hasta 19 de mayo del 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	"urothelial carcinoma" OR "carcinoma urothelial" OR (urothelial AND carcinoma) OR (cancer AND urothelial) OR "Urinary Bladder Neoplasms" OR ("carcinoma uroterial" OR ("carcinoma" AND "urotelial") OR ("neoplasia" AND "urotelial"))	722
Intervención	2	avelumab OR bavencio	6
Final	3	#1 AND #2	1

### Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

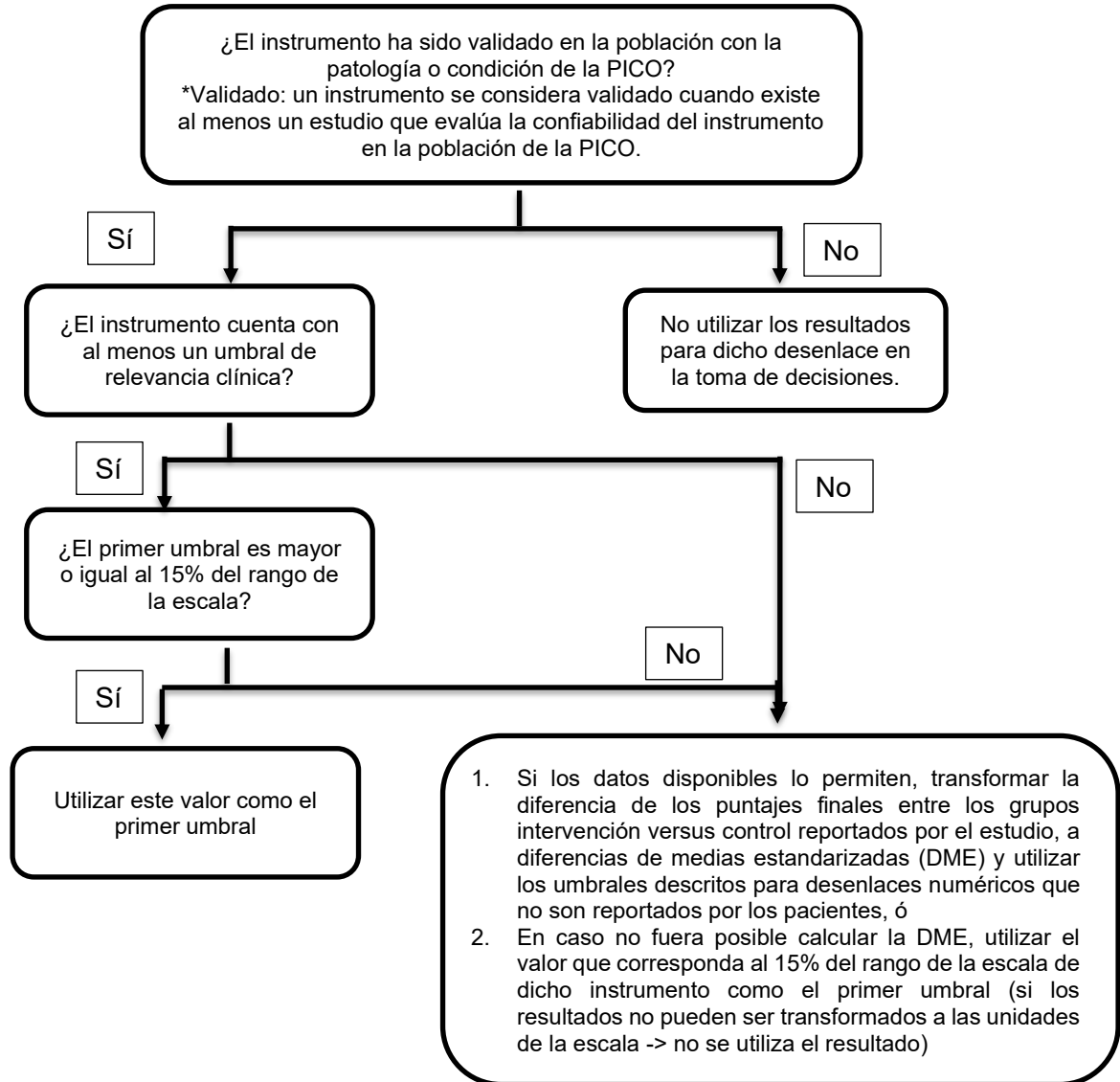
#### Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Otros Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
<b>Grande</b>	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
<b>Moderada</b>	0.95	0.9	0.8
<b>Pequeña</b>	1.00	1.00	0.9
<b>Nula (Sin diferencia)</b>	Sin diferencia estadística		<0.9

#### Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
<b>Grande</b>	0.5	No aplica
<b>Moderada</b>	0.3	0.4
<b>Pequeña</b>	0.2	0.2
<b>Nula (Sin diferencia)</b>	Sin diferencia estadística	

### Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la d de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.

**Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		10 de junio del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta 10 de junio del 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	"urothelial carcinoma" [TIAB] OR "carcinoma urothelial" [TIAB] OR (urothelial [TIAB] AND carcinoma [TIAB]) OR (cancer [TIAB] AND urothelial [TIAB]) OR "Urethral Neoplasms" [Mesh] OR "Urethral Neoplasms" [TIAB] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[TIAB]	79 776
Intervención	2	"Olaparib"[Supplementary Concept] OR "Lynparza"[tiab] OR "AZD 2281"[tiab] OR AZD-2281[tiab] OR AZD2281[tiab]	1 218
Preferencias, valores, medidas de utilidad	3	((((( (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[ tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak**"[Title/Abstract] OR "decisions mak**"[Title/Abstract] AND ("patient**"[Title/Abstract] OR "user**"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]) OR ((("discrete choice**"[Title/Abstract] OR "decision board**"[Title/Abstract] OR "decision analy**"[Title/Abstract] OR "decision-support**"[Title/Abstract] OR "decision tool**"[Title/Abstract] OR "decision aid**"[Title/Abstract] OR "discrete choice**"[Title/Abstract] AND ("patient**"[Title/Abstract] OR "user**"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit**"[Title]) OR "gamble**"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit**"[Title/Abstract] OR "utility value**"[Title/Abstract] OR "utility score**"[Title/Abstract] OR "utility estimate**"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer**"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility	2 460 008



		score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQoL5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB] OR ("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	665 518
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3

**Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		10 de junio de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de junio de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	"urothelial carcinoma" [TIAB] OR "carcinoma urothelial" [TIAB] OR (urothelial [TIAB] AND carcinoma [TIAB]) OR (cancer [TIAB] AND urothelial [TIAB]) OR "Urethral Neoplasms" [Mesh] OR "Urethral Neoplasms" [TIAB] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[TIAB]	79 776
Intervención	2	avelumab [TEXT WORD] OR MSB0010718C [TEXT WORD] OR MSB-0010718C [TEXT WORD] OR bavencio [TEXT WORD] OR MSB-0010682 [ALL] OR MSB0010682 [TEXT WORD]	1 268
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	292 797
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR	1 271 583



		"martinique"[All Fields] OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields] OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields] OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields] OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields] OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields] OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

**Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria**

Base de datos o repositorio	Enlace	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	<a href="https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/">https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/</a>	"Olaparib"	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	<a href="https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home">https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home</a>	"Olaparib"	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	"Olaparib"	1
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	"Olaparib"	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	<a href="https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1">https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1</a>	"Olaparib"	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	<a href="https://www.cda-amc.ca/">https://www.cda-amc.ca/</a>	"Olaparib"	1
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	<a href="https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=*&amp;page=1&amp;rows=10&amp;sortBy=score&amp;sortOrder=desc&amp;facet.filter.language=en">https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=*&amp;page=1&amp;rows=10&amp;sortBy=score&amp;sortOrder=desc&amp;facet.filter.language=en</a>	"Olaparib"	1
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	<a href="https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/">https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/</a>	"Olaparib"	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>	"Olaparib"	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	"Olaparib"	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	<a href="https://ets.iecs.org.ar/home">https://ets.iecs.org.ar/home</a>	"Olaparib"	1
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	"Olaparib"	0

## Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de junio de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de junio de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"urothelial carcinoma" [TIAB] OR "carcinoma urothelial" [TIAB] OR (urothelial [TIAB] AND carcinoma [TIAB]) OR (cancer [TIAB] AND urothelial [TIAB]) OR "Urethral Neoplasms" [Mesh] OR "Urethral Neoplasms" [TIAB] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[TIAB]	79 776
Intervención	2	avelumab [TEXT WORD] OR MSB0010718C [TEXT WORD] OR MSB-0010718C [TEXT WORD] OR bavencio [TEXT WORD] OR MSB-0010682 [ALL] OR MSB0010682 [TEXT WORD]	1 268
Equidad	3	(((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh]) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbour*[tiab]) OR ("residential environment*[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab]) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ((("mortgage debt*[tiab]) AND ("mortgage debt*[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1]) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR	2,497,914



	<p>(whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*" [tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*" [tiab] OR "sex difference*" [tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*" [tiab] OR "women role*" [tiab])) OR ("man role*" [tiab] OR "men role*" [tiab])) OR ("gender role*" [tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*" [tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*" [tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social</p>
--	--

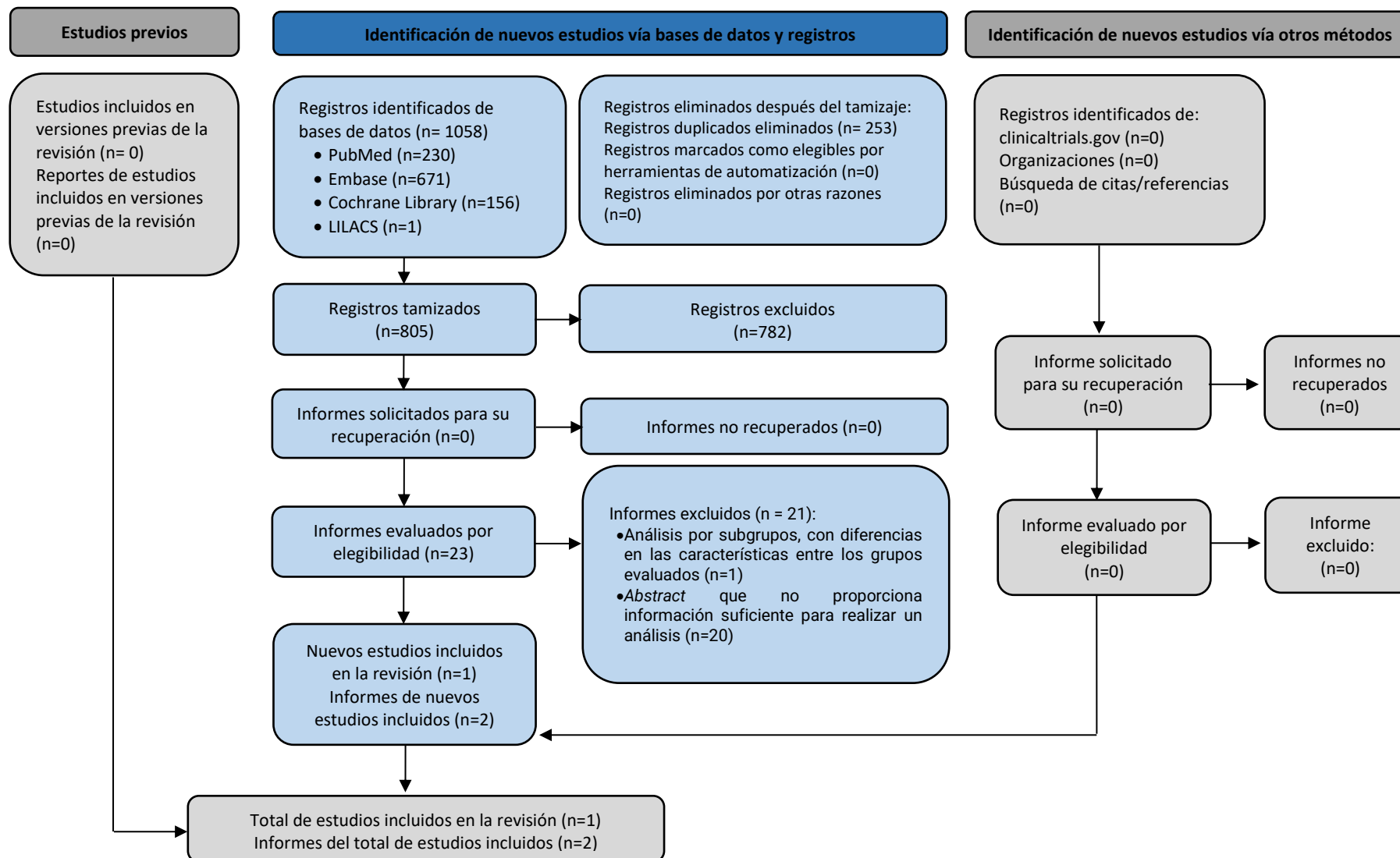


		<p>organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0]) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR "Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR "Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab]) OR ("health disparit*"[tiab]) OR ("health inequalit*"[tiab]) OR ("health inequit*"[tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))))</p>	
Latinoamérica y el Caribe	4	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR</p>	1 271 583



		"panama"[All Fields] OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

## ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



### ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

#### ANEXO 3. Motivos de exclusión de RS y ECAs.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Gupta et al. 2025	Reporte exploratorio de subgrupos que no toma toda la población de interés.
2	Grivas et al. 2024	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
3	Sidhar et al. 2024	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
4	Grivas et al. 2024	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
5	Grivas et al. 2023	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
6	Sidhar et al. 2023	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
7	Bellmunt et al. 2023	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
8	Powles et al. 2022	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
9	Valderrama et al. 2022	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
10	Aragon-Ching et al. 2022	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
11	Grivas et al. 2022	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
12	Pook et al. 2021	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
13	Loriot et al. 2021	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
14	Sridhar et al. 2021	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
15	Lumba et al. 2021	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
16	Powles et al. 2021	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
17	Gurney et al. 2021	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
18	Powles et al. 2020	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
19	Powles et al. 2020	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
20	Grivas et al. 2020	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.
21	Powles et al.	Reporte breve presentado como resumen en un congreso científico.

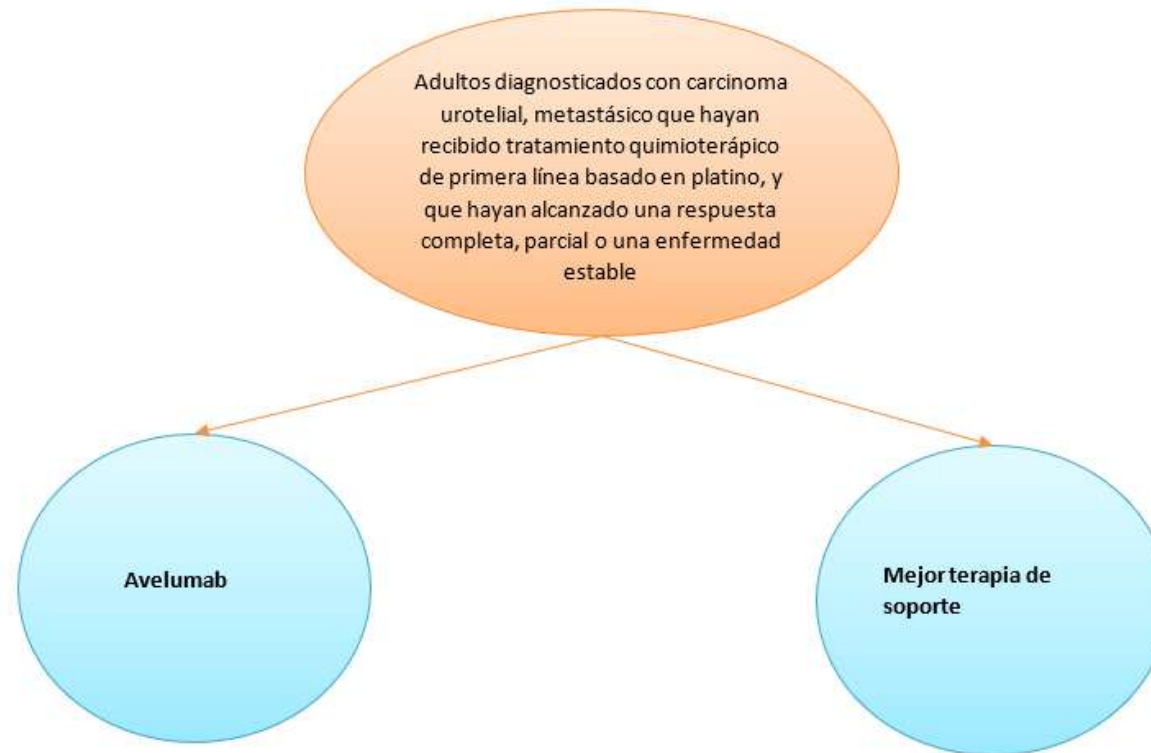
## ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

### Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Sobrevida global</b> (Más de 19 meses)	Powles et al, 2020			a				
<b>Eventos adversos serios</b> (Evaluado hasta 90 días después de la última toma de medicamento)	NCT02603432			b				
<b>Progresión</b> (Tiempo de seguimiento no reportado)	Powles et al, 2020			c				
<b>Eventos adversos grado 3 y 4</b> (Seguimiento promedio de 46.8 meses)	Van Custem et al, 2011			b	d			
<p>a. Estudio fue de etiqueta abierta, y aunque el desenlace mortalidad es objetivo, el personal del estudio al momento de la progresión, decidieron si los pacientes continuaban con Avelumab o iniciaban una terapia subsecuente. Esta decisión clínica no fue estandarizada por el protocolo del estudio, lo que resultó en un uso desbalanceado de la terapia subsecuente.</p> <p>b. El estudio fue de etiqueta abierta, el riesgo de que participantes y personal clínico alteren el curso de esos eventos es bajo, pero no nulo.</p> <p>c. El estudio a pesar de etiqueta abierta, el desenlace no solo fue evaluado por los investigadores, la evaluación también se hacía de manera descentralizada.</p> <p>d. Se desconoce con totalidad el tipo de eventos adversos grado 3 y 4, por lo que no se podría determinar si son en su mayoría objetivos o subjetivos y por ende el riesgo de detección resulta incierto</p>								

## ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### Anexo 5a: Variantes Clínicas de la PICO



### Anexo 5b: Costos de la enfermedad por cada variante clínica

PATOLOGIA					
Carcinoma urotelial metastásico + Mejor Terapia de Soporte					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	11	100%	42.00	462.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	11	100%	27.00	297.00
402164	UREA	11	100%	15.00	165.00
402050	CREATININA	11	100%	15.00	165.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	11	100%	16.00	176.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	11	100%	12.00	132.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	11	100%	12.00	132.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	11	100%	29.00	319.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	11	100%	17.00	187.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	11	100%	17.00	187.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	11	100%	17.00	187.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	11	100%	39.00	429.00
810068	UOTEM	1	100%	600.00	600.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	80%	248.00	198.40
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	20%	325.00	65.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	2	100%	40.00	80.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	100%	368.00	1 472.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	4	100%	374.00	1 496.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	440.00	1 760.00
103001	DIURNA	1	3%	53.00	1.38
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	3%	297.00	7.72
404054	UROCULTIVO.	1	3%	55.00	1.43



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA				1	2%	42.00	0.97
103001	DIURNA				1	3%	53.00	1.54
201001	CUARTO INDIVIDUAL				1	3%	297.00	8.61
501008	TRANSFUSION DE SANGRE TOTAL				1	3%	178.00	5.16
103001	DIURNA				1	1%	53.00	0.74
201001	CUARTO INDIVIDUAL				2	1%	297.00	8.32
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA				1	1%	248.00	3.47
1009116	R.T.U. (RESEC. TRANS URETERAL)				1	1%	899.00	12.59
<b>Subtotal</b>								<b>8 603.32</b>
<b>Medicamentos</b>								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00627	AMIKACINA (COMO SULFATO)	250 mg/mL	INY	2 mL	5	3%	0.94	0.12
02787	DICLOFENACO	2 mL 75 mg	INY		6	2%	0.13	0.02
01846	CIPROFLOXACINO (COMO CLORHIDRATO)	500 mg	TAB		14	8%	0.09	0.10
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		2	5%	0.09	0.01
02657	DEXAMETASONA	4 mg	TAB		2	6%	0.06	0.01
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		6	8%	0.02	0.01
02891	DIMENHIDRINATO	50 mg	TAB		6	6%	0.05	0.02
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		1	4%	0.02	0.00
02891	DIMENHIDRINATO	50 mg	TAB		6	3%	0.05	0.01
02657	DEXAMETASONA	4 mg	TAB		3	1%	0.06	0.00
<b>Subtotal</b>								<b>0.29</b>
<b>Total</b>								<b>8 603.62</b>

<b>PATOLOGIA</b>					
<b>Carcinoma urotelial metastásico + Avelumab</b>					
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>					
<b>Procedimientos médicos</b>					
<b>Código</b>	<b>Denominación</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Costo total ponderado</b>
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	13	100%	42.00	546.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
402164	UREA	13	100%	15.00	195.00
402050	CREATININA	13	100%	15.00	195.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	13	100%	16.00	208.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	12.00	156.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	13	100%	12.00	156.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	29.00	377.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	17.00	221.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	17.00	221.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	17.00	221.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	39.00	507.00
810068	UROTEM	1	100%	600.00	600.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	80%	248.00	198.40
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	20%	325.00	65.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	2	100%	40.00	80.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	100%	368.00	1 472.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	4	100%	374.00	1 496.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	440.00	1 760.00
305002	ENDO VENOSA	26	100%	6.00	156.00
103001	DIURNA	1	4%	53.00	2.33
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	4%	297.00	13.07
404054	UROCULTIVO.	1	4%	55.00	2.42
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	1%	42.00	0.50

103001	DIURNA				1	1%	53.00	0.64
201001	CUARTO INDIVIDUAL				1	1%	297.00	3.56
103001	DIURNA				1	4%	53.00	2.01
201001	CUARTO INDIVIDUAL				1	4%	297.00	11.29
501008	TRANSFUSION DE SANGRE TOTAL				1	4%	178.00	6.76
103001	DIURNA				1	2%	53.00	0.90
201001	CUARTO INDIVIDUAL				2	2%	297.00	10.10
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA				1	2%	248.00	4.22
1009116	R.T.U. (RESEC. TRANS URETERAL)				1	2%	899.00	15.28
<b>Subtotal</b>								<b>9 296.49</b>
<b>Medicamentos</b>								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
-	AVELUMAB	20 mg/mL	INY	10mL	104	100%	3 304.00	343 616.00
02128	CLORFENAMINA MALEATO	10 mg/mL	INY	1 mL	4	100%	0.13	0.51
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		4	100%	0.02	0.09
00627	AMIKACINA (COMO SULFATO)	250 mg/mL	INY	2 mL	5	4%	0.94	0.21
02787	DICLOFENACO	2 mL 75 mg	INY		6	1%	0.13	0.01
05151	OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA)	40 mg	INY		1	1%	0.77	0.01
02884	DIMENHIDRINATO	5 mL 50 mg	INY		1	1%	0.26	0.00
01846	CIPROFLOXACINO (COMO CLORHIDRATO)	500 mg	TAB		14	13%	0.09	0.16
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		2	16%	0.09	0.03
02657	DEXAMETASONA	4 mg	TAB		2	16%	0.06	0.02
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		6	15%	0.02	0.02
02891	DIMENHIDRINATO	50 mg	TAB		6	15%	0.05	0.04
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		1	15%	0.02	0.00
02891	DIMENHIDRINATO	50 mg	TAB		6	11%	0.05	0.03
04385	LEVOTIROXINA SODICA	50 µg (0.05 mg)	TAB		10	11%	0.11	0.12
02657	DEXAMETASONA	4 mg	TAB		3	11%	0.06	0.02
<b>Subtotal</b>								<b>343 617.28</b>
<b>Total</b>								<b>352 913.76</b>

## ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

N°	Nombres y Apellidos	Profesión/experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Jorge Enrique Silva Fiestas	Médico Cirujano, metodólogo	INS/CETS	Líder Metodológico
2	Danny Alexander Acosta Quispe	Economista	INS/CETS	Equipo Metodológico
3	Naysha Becerra Chauca	Obstetra, metodóloga	INS/CETS	Revisora Metodológica
4	Fátima Laines Gonzales	Administradora en Salud	INS/CETS	Coordinadora de Gestión
5	Maria Emilia Ledezma Carbajal	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Jessy Lu Chang Chang	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Carmen María Granda Neira	Médico Cirujano	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Zaida Dennise Morante Cruz	Médico Cirujano, especialista en Oncología	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Atilio Renan Romero Pineda	Médico Cirujano, especialista en Oncología	IPRESS solicitante	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
10	Rebeca Azucena Serra Jaramillo	Médico Cirujano, especialista en Oncología	IAFAS FAP	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Martin Contreras Gamonal	Químico farmacéutico	IAFAS EP	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Miguel Armando Zúñiga Olivares	Médico Cirujano, especialista en Gestión en Salud	IAFAS SALUDPOL	Integrante del Grupo de Trabajo
13	Sherly Katherine Figueroa Maturrano	Licenciada en enfermería	IAFAS SIS	Integrante del Grupo de Trabajo
14	Ruben Dario Hermoza Ibañez	Médico Cirujano, especialista en Oncología	IAFAS ESSALUD	Integrante del Grupo de Trabajo

**ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS**

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol en la ETS-EMC</b>	<b>Tipo de interés(es) declarados</b>	<b>Limitación para la participación</b>
Jorge Enrique Silva Fiestas	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Naysha Becerra Chauca	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Danny Alexander Acosta Quispe	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Fátima Laines Gonzales	Coordinador de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Zaida Dennise Morante Cruz	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Atilio Renan Romero Pineda	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Jessy Lu Chang Chang	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Maria Emilia Ledezma Carbajal	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Carmen María Granda Neira	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Sherly Katherine Figueroa Maturrano	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Ruben Dario Hermoza Ibañez	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Rebeca Azucena Serra Jaramillo	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Martin Contreras Gamonal	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Miguel Armando Zuñiga Olivares	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna

**ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)****PREGUNTA:**

**¿Debería usarse avelumab en lugar de mejor terapia de soporte para el tratamiento de carcinoma urotelial en adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable?**

<b>Población:</b>	Adultos diagnosticados con carcinoma urotelial, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable.
<b>Intervención:</b>	Avelumab en monoterapia, 800 mg durante 60 minutos, cada 2 semanas
<b>Comparador:</b>	Mejor terapia de soporte
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Eventos adversos serios.</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos 3 y 4.</li> <li>• Progresión.</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimiento de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

<b>Criterios</b>	<b>Evidencia de investigación</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>
<p><b>Necesidad clínica</b></p> <p>- No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</p> <p>- Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).</p>	<p>- En el PNUME no se cuenta con alguna terapia alternativa para poder atender a esta población.</p>	<p>El grupo de trabajo consideró por mayoría simple, en una segunda ronda de votación, que no existía alternativa de tratamiento para esta población.</p>
<p><b>Efectos deseables</b></p> <p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <p>- Trivial</p> <p>- Pequeño</p> <p>- <b>Moderado</b></p> <p>- Grande</p> <p>- Varía</p> <p>- No lo sé</p>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de <b>“moderado”</b> debido a que los valores estadísticos para los desenlaces de sobrevida global y progresión fueron favorables para la intervención.</p>	<p>El grupo de trabajo consideró por mayoría simple, en una segunda ronda de votación, que la magnitud de los efectos deseables es moderada, aunque la certeza de la evidencia es incierta.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<b>Efectos indeseables</b> <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i> - Grande - Moderado - <b>Pequeño</b> - Trivial - Varía - No lo sé	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “ <b>pequeño</b> ” debido a que los eventos adversos serios reportados pueden ser manejables.	El grupo de trabajo consideró por mayoría simple, en una segunda ronda de votación, que la magnitud de los efectos indeseables es pequeña, aunque la certeza de la evidencia es incierta.
<b>Certeza de la evidencia</b> <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i> - <b>Muy baja</b> - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	La certeza global de la evidencia fue calificada como “muy baja” debido a que todos los desenlaces de importancia crítica tuvieron un nivel de certeza muy baja.	Ninguno.
<b>Balance de efectos</b> <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - <b>Probablemente favorece a la intervención</b> - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé	Los representantes del grupo de trabajo consideraron, la opción de “ <b>probablemente favorece a la intervención</b> ” debido a que no se encontraron estudios.	El grupo de trabajo consideró por mayoría simple, en una segunda ronda de votación, que la magnitud del balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención, aunque la certeza de la evidencia es incierta.
<b>Nivel de innovación</b> - <b>TS no innovadora</b> - TS innovadora	Se consideró que una tecnología sanitaria era innovadora si mostraba una mejora significativa en desenlaces finales y respaldada por evidencia de al menos certeza moderada. Como la certeza de evidencia fue considerada muy baja, corresponde declarar que la tecnología sanitaria <b>no es innovadora</b> .	Ninguno.
<b>Equidad</b> <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> - Reducida	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple la opción “ <b>probablemente aumentada</b> ” a	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- Probablemente ningún impacto</li> <li>- <b>Probablemente aumentada</b></li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	pesar de que se carecían de estudios que pudieran evaluar la equidad de brindar la intervención en esta población específica.	
<p><b>Recursos necesarios</b>  <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Costos extensos</b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	El análisis de recursos necesarios (costos) fue valorado por el grupo de trabajo como <b>“costos extensos”</b> .	Ninguno.
<p><b>Costo-efectividad</b>  <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece ni a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b>Ningún estudio incluido</b></li> </ul>	No se identificaron estudios nacionales o regionales sobre la costo-efectividad del uso de avelumab en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, la costo-efectividad se valoró como <b>“ningún estudio incluido”</b> .	Ninguno.

**RESUMEN DE JUICIOS**

Criterios	Juicios						
	Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

**RECOMENDACIÓN A FAVOR  
DEL USO**

**REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN****a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En población adulta diagnosticados con CU, metastásico que hayan recibido tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino, y que hayan alcanzado una respuesta completa, parcial o enfermedad estable, recomendamos el uso de avelumab (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja**).

**Comentarios:** Ante la ausencia de consenso sobre la recomendación, se realizó una primera ronda de votación. En esta ronda de votación cinco de los nueve participantes (DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN) votaron

por "no recomendar la tecnología sanitaria [recomendación en contra]", mientras que los cuatro participantes restantes (IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON e IPRESS solicitante) votaron por "recomendar la tecnología sanitaria [recomendación a favor]".

Debido a que ninguna de las opciones alcanzó al menos el 70% de votos para ser elegida, se desarrolló una discusión entre los participantes, en la que se analizaron los resultados presentados por el equipo metodológico y se intercambiaron diversas perspectivas clínicas y contextuales. Con base en este intercambio, se procedió a una segunda ronda de votación.

En la segunda ronda de votación, cuatro de nueve participantes (DIGEMID, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, y DGAIN) votaron por "no recomendar la tecnología sanitaria [recomendación en contra]", mientras que los cinco participantes restantes (DPCAN, IAFAS ESSALUD, IAFAS FAP, RON, e IPRESS solicitante) votaron por "recomendar la tecnología sanitaria [recomendación a favor]". En este contexto, se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos. Por ello, por mayoría simple, se emitió una recomendación a favor del uso de la tecnología sanitaria.

El grupo de trabajo sustentó esta recomendación en base a lo siguiente: si bien la evidencia disponible fue calificada con certeza "muy baja" debido a limitaciones metodológicas, el estimado puntual del efecto sugiere un beneficio clínico potencialmente importante en términos de sobrevida global, con un perfil de seguridad considerado aceptable en la práctica clínica. Además, se reconoció la existencia de una necesidad clínica no cubierta en la población objetivo, conformada por personas con enfermedad "controlada" que aún enfrentan un riesgo significativo de recaída y que actualmente no cuentan con alternativas terapéuticas disponibles. En conjunto, la posibilidad de un beneficio clínico relevante, la ausencia de opciones disponibles y la aceptabilidad del perfil de seguridad llevaron al panel a concluir que los beneficios potenciales superan las incertidumbres existentes. Por ello, se emitió una recomendación positiva, condicionada al seguimiento cuidadoso de su implementación en la práctica clínica.

En adición, los resultados reportados por el ensayo clínico que fue cuerpo de evidencia para esta evaluación tuvieron un nivel de certeza "muy bajo". Por ello, la IPRESS que brinde avelumab en fase de mantenimiento debe generar información sobre su efectividad clínica y remitirla a la RENETSA anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

**b. Justificación**

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Probablemente favorece a la intervención	A pesar de la muy baja certeza de la evidencia, el estimado puntual del efecto sugiere un posible beneficio en sobrevida global. Si bien persisten incertidumbres relevantes, el panel consideró que los efectos deseables podrían ser mayores que los indeseables en determinados contextos clínicos, por lo que se optó por una recomendación cautelosa
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Muy baja	Al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”.
Tipo de desenlace evaluado	Críticos	Los desenlaces finales críticos incluidos en la evaluación fueron sobrevida global y eventos adversos, el desenlace de calidad de vida no cuenta con evidencia para la PICO establecida.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja.</b>		