

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 13-2024

Junio, 2024

Pembrolizumab para pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente

Red Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud - 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. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Encargado
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 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

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 fueron presentados inicialmente a un grupo de trabajo y, posteriormente, a los representantes de RENETSA quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor 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

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Karen Huamán Sánchez. Coordinadora técnica I, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Agradecimientos

Agradecemos a Andreyly Cristina Huerta Rosario, quien participó como parte del equipo metodológico en el proceso del ajuste y validación de la pregunta PICO así como en el proceso de graduación de desenlaces.

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-No Comercial-No Derivadas 4.0 Internacional. 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). **Pembrolizumab para pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.** Elaborado por Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga, Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, junio de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 13 -2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	7
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	10
I INTRODUCCIÓN	16
I.1 Cuadro clínico	16
I.2 Tecnología sanitaria	18
I.3 Justificación de la evaluación	19
II OBJETIVOS	20
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	20
III.1 Formulación de pregunta PICO	20
III.2 Graduación de los desenlaces	22
IV METODOLOGÍA	23
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	23
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	27
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	28
IV.4 Costo-efectividad	30
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	31
V RESULTADOS	31
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	31
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	35
V.5 BALANCE DE EFECTOS	35
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	37
V.7 EQUIDAD	38
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	38
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	40
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	40
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	41
VIII CONCLUSIONES	42
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	43

X DECLARACIÓN DE INTERESES	44
XI FINANCIAMIENTO	45
XII REFERENCIAS	45
XIII ANEXOS	51

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años Vividos con Discapacidad
ApMP	Años perdidos por Muerte Prematura
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Costo de enfermedad
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
dMMR	Deficiencia en la reparación de discrepancias
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFA	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IHME	Institute For Health Metrics and Evaluation
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
MSI-H	Inestabilidad microsatelital alta
MTSD	Mejor terapia de soporte disponible
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
TPHA	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica que se origina en el sistema linfático. En el año 2020, el Observatorio Global de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (GLOBOCAN) reportó una incidencia estandarizada por edad de 0.98 casos nuevos por cada 100 000 personas-año y una mortalidad estandarizada por edad de 0.26 fallecimientos por cada 100 000 personas-año a nivel mundial. En el año 2021, el estudio mundial de carga de enfermedad reportó una prevalencia de linfoma de Hodgkin para Perú de 2.33 casos por cada 100 000 personas y una incidencia de 0.44 casos nuevos por cada 100 000 personas. Entre los peruanos con linfoma de Hodgkin, para el mismo año, este estudio reportó 7.33 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas, 0.2 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100 000 personas y 7.13 años de vida perdidos por muerte prematura (ApMP) por cada 100 000 personas.
- El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1 que actúa sobre los ligandos PD-1/PD-L1 expresados por las células B, macrófagos y células dendríticas. El pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico con recaída o refractario.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente; **I**: Pembrolizumab en monoterapia; **C**: Mejor terapia de soporte disponible; **O**: supervivencia global (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), tasa de respuesta completa (importante) y eventos adversos de grado 3 a 4 (importante).
- No existen alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias para la población de interés de la pregunta PICO.
- No se encontraron estudios que evalúen la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de la PICO. Por tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables de la TS, el balance de efectos, ni la certeza de la evidencia.



- Los representantes de RENETSA consideraron a pembrolizumab como una tecnología sanitaria no innovadora, al no cumplir con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes de RENETSA consideraron que la equidad probablemente se reduciría.
- A partir del análisis de costos, los representantes de RENETSA consideraron que la incorporación de pembrolizumab produce costos extensos.
- No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población de interés. Los representantes de RENETSA consideraron desconocer la costo-efectividad de pembrolizumab en el contexto peruano al no haber encontrado estudios de costo-efectividad nacionales ni regionales.
- Finalmente, los representantes de RENETSA emitieron una recomendación en contra del uso de pembrolizumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica que se origina en el sistema linfático. Esta neoplasia es más frecuente en las personas de 15 a 35 años y en las personas mayores de 55 años. En el año 2020, el Observatorio Global de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (GLOBOCAN) reportó una incidencia estandarizada por edad de 0.98 casos nuevos por cada 100 000 personas-año a nivel mundial. Asimismo, para el mismo año, GLOBOCAN reportó una mortalidad estandarizada por edad de 0.26 fallecimientos por cada 100 000 personas-año a nivel mundial.

En el año 2021, el estudio mundial de carga de enfermedad reportó una prevalencia de linfoma de Hodgkin para Perú de 2.33 casos por cada 100 000 personas. Asimismo, este mismo estudio reportó una incidencia de 0.44 casos nuevos por cada 100 000 personas. Entre los peruanos con linfoma de Hodgkin, para el mismo año, este estudio reportó 7.33 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas, 0.2 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100 000 personas, y 7.13 años de vida perdidos por muerte prematura (ApMP) por cada 100 000 personas.

Tecnología sanitaria

El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1, actúa sobre los ligandos PD-1/PD-L1 expresados por las células B, macrófagos y células dendríticas. En Perú, el pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico con recaída o refractario.

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N° 000117- 2024 – GG/INEN, 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 efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por RENETSA de la ETS-EMC respecto del uso de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre pembrolizumab considerando diez criterios: Carga de enfermedad, necesidad Clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de Innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se entrevistó a un paciente con la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL), y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 07 de mayo de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó la calidad metodológica mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane, *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para la evaluación de estudios observacionales. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos relativos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, se tuvo en cuenta los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG). Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron Guías de Práctica Clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 18 de mayo del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra 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 Prestadores de Servicios de Salud".

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 18 de mayo de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (INEN), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Sin embargo, el diálogo deliberativo fue suspendido por el grupo de trabajo, por lo que se procedió solicitar una reunión de RENETSA, en el cual se decidió la aprobación de un procedimiento de reconfiguración del grupo de trabajo y conclusión de la ETS-EMC en el marco de sus funciones. Finalmente RENETSA (DIGEMID, IETSI, CETS) formuló una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente; **I:** Pembrolizumab en monoterapia; **C:** Mejor terapia de soporte disponible; **O:** supervivencia global, eventos adversos serios, calidad de vida, tasa de respuesta completa y evento adverso de grado 3 o 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (supervivencia global, eventos adversos serios y calidad de vida) y desenlaces importantes (tasa de respuesta completa y eventos adversos de grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Teniendo en cuenta que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, no existe alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias para dicha población de interés, por tanto, existe una necesidad clínica no cubierta.

Efectos deseables e indeseables: No se encontraron estudios que valoren la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la pregunta PICO. Por tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables de la TS.

Certeza de la evidencia: No se encontraron estudios que valoren la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la pregunta PICO. Por tanto, no se pudo determinar la certeza de la evidencia.

Balance de efectos deseables e indeseables: No se encontraron estudios que valoren la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la pregunta PICO. Por tanto, no se pudo determinar el balance de efectos.

Nivel de innovación: Los representantes de RENETSA consideraron a pembrolizumab como una tecnología sanitaria no innovadora, al no cumplir con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para la población de interés. Por mayoría de votos, los representantes de RENETSA consideraron que pembrolizumab probablemente reducía la equidad.

Recursos necesarios (costos): A partir del análisis de costos, los representantes de RENETSA consideraron que la incorporación de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible produce costos extensos.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población de interés. Los representantes de RENETSA consideraron desconocer la costo-efectividad de pembrolizumab en el contexto peruano al no haber encontrado ningún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, no se recomienda el uso de pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte disponible.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
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.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		

PALABRAS CLAVES: pembrolizumab, Keytruda, Linfoma de Hodgkin, evaluación de tecnología sanitaria, adulto.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica que se origina en el sistema linfático (1). Esta neoplasia es más frecuente en las personas de 15 a 35 años y en las personas mayores de 55 años (1). En el año 2020, el Observatorio Global de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (GLOBOCAN) reportó una incidencia estandarizada por edad de 0.98 casos nuevos por cada 100 000 personas-año a nivel mundial. Asimismo, para el mismo año, GLOBOCAN reportó una mortalidad estandarizada por edad de 0.26 fallecimientos por cada 100 000 personas-año a nivel mundial (2).

En el año 2021, el estudio mundial de carga de enfermedad del Instituto de Evaluación y Métrica de Salud reportó una prevalencia de linfoma de Hodgkin para Perú de 2.33 casos por cada 100 000 personas. Asimismo, este mismo estudio reportó una incidencia de 0.44 casos nuevos por cada 100 000 personas. Entre los peruanos con linfoma de Hodgkin, para el mismo año, este estudio reportó 7.33 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas, 0.2 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100 000 personas y 7.13 años de vida perdidos por muerte prematura (ApMP) por cada 100 000 personas (3).

Los factores de riesgo para el linfoma de Hodgkin incluyen infección por virus del Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa, factores genéticos, antecedentes de historia familiar, antecedente de enfermedad autoinmune o inmunosupresión como la infección por VIH, antecedente de terapia inmunosupresora o trasplante de órgano sólido. Asimismo, otros factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la obesidad están asociados a un aumento en el riesgo de presentar linfoma de Hodgkin (1,4).

Para diagnosticar linfoma de Hodgkin, se debe realizar una anamnesis y exploración física al paciente, complementando con exámenes de laboratorio, una biopsia excisional de los nódulos linfáticos para la confirmación histopatológica y una evaluación inmunohistoquímica (1,5). Los signos y síntomas más frecuentes son una masa en cuello, brazo o zona inguinal generalmente no dolorosa pero puede doler luego de ingerir alcohol, prurito severo o crónico y síntomas B como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (5). Adicionalmente, se puede tomar exámenes de laboratorio como el hemograma

completo y tomar imágenes mediante tomografía o resonancia magnética para poder realizar un adecuado estadiaje de la enfermedad (1).

Con respecto al estadiaje, la Asociación Americana de Cáncer clasifica al linfoma de Hodgkin utilizando el sistema de Lugano, el cual consta de 4 estadios. El estadio I corresponde a cuando la enfermedad se encuentra solo en un área de ganglios linfáticos u órgano linfoide como el timo o cuando se encuentra solo en una parte de un órgano fuera del sistema linfático. El estadio II corresponde a cuando la enfermedad se encuentra en 2 o más áreas de ganglios linfáticos del mismo lado (arriba o debajo) del diafragma o cuando se extiende localmente desde el área de un ganglio linfático hasta un órgano cercano. El estadio III corresponde cuando la enfermedad se encuentra en áreas de ganglios linfáticos a ambos lados (arriba y debajo) del diafragma o se encuentra en los ganglios linfáticos encima del diafragma y en el bazo. El estadio IV corresponde cuando la enfermedad se ha diseminado ampliamente a al menos un órgano fuera del sistema linfático, como el hígado, la médula ósea o los pulmones (6).

Las personas con linfoma de Hodgkin pueden tener recaídas, es decir, cuando se produce una reaparición de la enfermedad en el anterior sitio de aparición y/o en sitios nuevos después de lograr una respuesta completa a un tratamiento (7). Asimismo, las personas con linfoma de Hodgkin pueden ser refractarias al tratamiento, es decir, que nunca hayan respondido a ninguna terapia determinada (refractarios primarios) o que hayan respondido a terapias anteriores pero son refractarios a su último tratamiento (8).

Según la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), el tratamiento de primera línea para el linfoma de Hodgkin es la quimioterapia combinada (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) asociado a radioterapia, pero también se recomiendan otras opciones de tratamiento como incluir brentuximab vedotin a la quimioterapia u otros regímenes de quimioterapia más extensos (9).

El tratamiento en una primera recaída o en enfermedad refractaria es el uso de quimioterapia combinada intensiva (llamada quimioterapia de rescate) a fin de lograr una respuesta completa y luego proceder al trasplante de progenitores hematopoyéticos. No existe una opción de terapia de rescate preferida pero las opciones incluyen ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), GVD (gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal pegilada), DHAP (dexametasona, cisplatino y dosis altas de citarabina), IGEV

(ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina). Otras opciones de tratamiento para segunda línea son brentuximab vedotina y pembrolizumab (9).

La Sociedad Europea de Oncología Médica también recomienda como terapia de elección a la quimioterapia intensiva seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo para los pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios o en recaída. Asimismo, esta guía menciona que se puede administrar DHAP, IGEV o ICE antes de la quimioterapia intensiva seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Además, esta guía también menciona que en algunos pacientes, brentuximab vedotin como agente único puede ser suficiente como terapia de rescate antes de la quimioterapia intensiva seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Similarmente, esta guía considera a pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con recaída de la enfermedad después de una quimioterapia intensiva seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo y de la terapia con brentuximab vedotina. Por último, esta guía recomienda la quimioterapia paliativa basada en gemcitabina y/o la radioterapia regional en pacientes con múltiples recaídas que no tienen otras opciones de tratamiento (10).

En cuanto al pronóstico de los pacientes con recaídas o refractarios a segunda línea de tratamiento, un estudio de cohortes reportó una supervivencia global a los 5 años de seguimiento de 40.5%, mientras que la supervivencia global en el mismo periodo de seguimiento es de 73.3% en el grupo de pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (11).

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas solicitantes, que consideran que un nuevo tratamiento, pembrolizumab, con un mecanismo de acción específico, podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que la mejor terapia de soporte actualmente disponible para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en recaída o refractario a dos líneas de tratamiento basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina; se justifica la realización de esta evaluación de ETS-EMC.

I.2 Tecnología sanitaria

Pembrolizumab

El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1, actúa sobre los ligandos PD-1/PD-L1 expresados por las células B, macrófagos y células

dendríticas. El pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico con recaída o refractario (12).

Según la FDA, con información actualizada al año 2024, pembrolizumab tiene autorización para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico con recaída o refractario (13). Según la EMA, con información actualizada al año 2024, pembrolizumab como monoterapia tiene autorización para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario que han fracasado en el autotrasplante de células madre (ASCT) o que han seguido al menos dos terapias previas cuando el trasplante de progenitores hematopoyéticos no es una opción de tratamiento (14).

La dosis recomendada de pembrolizumab para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inaceptable o hasta por 24 meses, según la ficha técnica aprobada por la DIGEMID (12). La ficha técnica de pembrolizumab reporta como reacciones adversas clínicamente significativas a las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune severas o fatales y las reacciones relacionadas a la perfusión. La ficha técnica refiere que pembrolizumab no tiene contraindicaciones (12).

Tabla 1. Costo anual por paciente de pembrolizumab en el Perú para pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada* *	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Pembrolizumab Vial de 100mg/4mL concentrado para solución de perfusión.	8751.94	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.	34	297 565.96

* Precios de operación reportado por las Unidades Ejecutoras en el Catálogo de Precios (CATPREC). Precio mínimo.

**Fuente: ficha técnica de pembrolizumab aprobada por DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE010_15_V01.pdf

I.3 Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N° 000117- 2024 – GG/INEN, 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.

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 efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por RENETSA de la ETS-EMC respecto del uso de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN):

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN):

Población	Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios a ≥ 2 líneas de tratamiento
Intervención	Pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas
Comparador	Brentuximab 1.8mg/kg IV cada 3 semanas
Desenlaces	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Respuesta global (RC + RP)

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. 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; así como estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico respecto a los desenlaces de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

Se pudo contactar al paciente que motivó la solicitud de iniciales JDPC quien brindó su consentimiento informado para realizarle una entrevista vía telefónica. Cabe mencionar que, hasta el momento de la comunicación (01 de abril del 2024), el paciente mencionó haber recibido tres líneas de quimioterapia previa sin trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Cuando se le preguntó por los beneficios que espera obtener con el tratamiento para su enfermedad, mencionó que le interesa vivir más tiempo, pero a la vez poder realizar sus actividades diarias como trabajar, estudiar, etc. Recalcó que le importa en igual medida su calidad de vida y sobrevida global. Cuando se le preguntó por los efectos secundarios o desventajas del tratamiento que más le preocupan y no estaría dispuesto a aceptar en un tratamiento para el cáncer, mencionó que no le importan ninguno en particular, pero prefiere un medicamento que no le ocasione efectos secundarios severos que le impidan poder seguir realizando sus actividades diarias.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología del INEN y el representante del CFT de la misma institución, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos, sobre las preferencias de los pacientes por los desenlaces clínicos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

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

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario* a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.
Intervención	Pembrolizumab monoterapia†
Comparador	Mejor terapia de soporte disponible‡
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global ● Calidad de vida ● Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tasa de respuesta completa ● Eventos adversos grado 3 a 4

*La recaída se definió como reaparición de la enfermedad en sitios de enfermedad previa y/o en sitios nuevos después de lograr una respuesta completa. La enfermedad refractaria se definió como el fracaso para lograr una respuesta completa o respuesta parcial pudiendo ser primaria (falta de respuesta al tratamiento inicial) o secundaria (respuesta inicial, pero falta de respuesta después de una recaída de la enfermedad).

† Según la indicación de etiqueta de DIGEMID: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas por perfusión intravenosa, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

‡ Referida a cuidados paliativos.

Para la definición de respuesta completa y parcial se consideraron los criterios de respuesta revisados por el International Harmonization Project on Lymphoma publicados por Bruce D Cheson, et al. 2007 (15).

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo GRADE (16). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. En base a ello, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Cabe resaltar que, el desenlace tasa de respuesta global u objetiva definida como la proporción de pacientes en la población quienes alcanzaron al menos una respuesta parcial (incluyendo respuesta parcial o completa), fue considerado de importancia limitada puesto que no se identificó evidencia que muestre que es un subrogado válido de un desenlace final. Sin embargo, teniendo en consideración que la definición tasa de respuesta completa es la desaparición de toda evidencia de enfermedad y que es el objetivo del tratamiento previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (tratamiento de elección), se decidió considerarlo como desenlace importante.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Tasa de respuesta completa	Importante
Sobrevida libre de progresión	Importancia Limitada
Tasa de respuesta objetiva	Importancia Limitada

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL), LILACS (Biblioteca virtual en salud) y ClinicalTrials.gov que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 07 de mayo de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA de fase III, y estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (17). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de

estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección V.3.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (18), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (19) y *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para la evaluación de estudios observacionales (20). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. La herramienta Newcastle-Ottawa Scale incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (20). Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (21). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos

aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (22).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

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

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ”
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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ”
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 ... ”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
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.

G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán) (23), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto fue cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), *Hazard Ratio* (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de

confianza al 95%. Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de certeza de evidencia (muy bajo, bajo, moderado y alto). Cuando el nivel de certeza de evidencia es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como magnitud no cuantificable.

De acuerdo con las tres características de los desenlaces se ha establecido diferentes umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto, para mayor detalle de los umbrales fijos establecidos por IQWiG puede ver el **Anexo 1b**.

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

Para corroborar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 07 de mayo de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Asimismo, se tomó en consideración la consulta al paciente identificado por la institución solicitante de la ETS-EMC. Posterior al consentimiento del paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de pembrolizumab al tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI, del inglés *Cost of Illness*) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

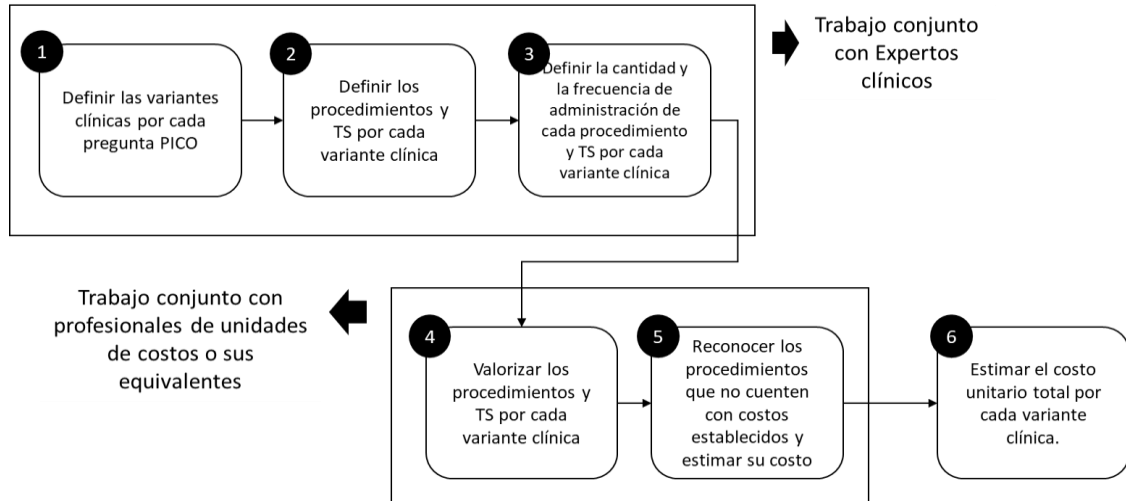
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS (INEN) u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con 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 Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo, si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costeado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, DIGEMID, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otros, según corresponda.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

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.



Fuente: Elaboración propia

IV.4 Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de pembrolizumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) 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 (CONETEC) 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).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de pembrolizumab para la población

objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 18 de mayo de 2024, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de Global Burden of Disease (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“burden of disease”, “burden”, “DALY”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de pembrolizumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) para pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de pembrolizumab, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 18 de mayo de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

Los resultados fueron presentados en una reunión de diálogo deliberativo el 22 de mayo del 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (INEN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional del Ministerio de Salud (DGAIN). Este diálogo deliberativo fue suspendido y continuado posteriormente, el 29 de mayo de 2024, por los representantes de RENETSA (DIGEMID, IETSI, CETS) quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria. A continuación, se muestran los resultados para cada criterio y el juicio emitido por los representantes de RENETSA.

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Según la GPC de la NCCN 2024, para aquellos pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, considera dentro de las opciones de tratamiento a brentuximab vedotina y pembrolizumab. Ninguno de estos tratamientos se encuentran disponibles en el PNUME y las listas complementarias (24). Asimismo, la guía europea no brinda una recomendación específica para la población de la pregunta PICO, solo brinda una recomendación general para los pacientes con múltiples recaídas que no tienen otras opciones de tratamiento, en quienes se recomienda quimioterapia paliativa basada en gemcitabina y/o la radioterapia regional.

Considerando la información previa y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO (mejor terapia de soporte disponible referida a cuidados paliativos), los representantes de RENETSA valoraron este criterio como “no existe alternativa” (necesidad no cubierta) por unanimidad.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 667 artículos procedentes de 5 bases de datos, de los cuales 32 fueron excluidos por ser duplicados y 27 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 27 artículos, ninguno de ellos fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por no brindar información que permita responder directamente a la pregunta PICO de interés. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos, consultar el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

No se encontraron estudios que respondan directamente a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

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

No se encontraron estudios que respondan directamente a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

D. Principales resultados

1. **Sobrevida global:** No se encontraron estudios para este desenlace.
2. **Eventos adversos serios:** No se encontraron estudios para este desenlace.
3. **Calidad de vida:** No se encontraron estudios para este desenlace.
4. **Tasa de respuesta completa:** No se encontraron estudios para este desenlace.
5. **Eventos adversos de grado 3 o 4:** No se encontraron estudios para este desenlace.



Tabla 6. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente. Intervención: Pembrolizumab Comparador: Mejor terapia de soporte disponible Bibliografía por desenlace: No se encontraron estudios.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Pembrolizumab	Comparación: Mejor terapia de soporte disponible	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global								No se encontraron estudios.
Eventos adversos serios								No se encontraron estudios.
Calidad de vida								No se encontraron estudios.
Tasa de respuesta completa								No se encontraron estudios.
Eventos adversos de grado 3 o 4								No se encontraron estudios.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO de interés. Teniendo en cuenta ello, los representantes de RENETSA valoraron este criterio como “ningún estudio incluido”.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se identificaron estudios para establecer la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC. Asimismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes y la perspectiva del paciente para conocer la importancia relativa que le otorga a los desenlaces (ver **Tabla 4**).

B. Umbrales de relevancia clínica

No se aplicaron los umbrales clínicos de IQWiG a ningún resultado debido a que no se identificaron estudios para ninguno de los desenlaces considerados en la pregunta PICO.

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de pembrolizumab en comparación con mejor terapia de soporte disponible como tratamiento para pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 22 de mayo del 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (INEN), la Dirección General de

Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional del Ministerio de Salud (DGAIN). Sin embargo, como se mencionó previamente, éste diálogo deliberativo fue suspendido y continuado posteriormente, el 29 de mayo de 2024, por los representantes de RENETSA (DIGEMID, IETSI, CETS) quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teóricamente, si se hubiera encontrado estudios sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab que responda directamente a la pregunta PICO, este cuerpo de evidencia sería utilizado junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1b**), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, para obtener las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 7**). En la presente evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio, no se encontraron estudios para ninguno de los desenlaces de la pregunta PICO, por tanto, no se pudo determinar las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico.

Tabla 7. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de pembrolizumab comparado con mejor terapia de soporte disponible.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global mortalidad [CRÍTICO]	-	No se encontraron estudios para este desenlace.
Sobrevida global tiempo de supervivencia [CRÍTICO]	-	No se encontraron estudios para este desenlace.
Calidad de vida [CRÍTICO]		No se encontraron estudios para este desenlace.
Eventos adversos serios [CRÍTICO]		No se encontraron estudios para este desenlace.
Tasa de respuesta completa [IMPORTANTE]		No se encontraron estudios para este desenlace.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Eventos adversos de grado 3 a 4 [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios para este desenlace.	

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confianza.

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios).

En la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y tasa de respuesta completa.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En la valoración del criterio de efectos indeseables (daños), los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces críticos de eventos adversos serios y para los desenlaces importantes de eventos adversos de grado 3 a 4.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables.

Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables, los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “Tecnología sanitaria no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (25). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud en los pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.

Los representantes de RENETSA consideraron por mayoría la opción de “probablemente reducida” debido a que para la implementación de pembrolizumab se añade el uso de otros medicamentos e intervenciones adicionales que podrían generar desigualdades en algunas poblaciones. Además, se consideró que si la eficacia, la seguridad y el balance de beneficios/daños de pembrolizumab no están definidos, no se podría sustentar la posibilidad de equidad. Adicionalmente, se consideró que la posible implementación de pembrolizumab resta presupuesto para atender otras necesidades, reduciendo la equidad. Se consideró, además, que la equidad es aplicable a varios grupos de personas, no solo para el grupo de la población de la pregunta PICO. La representante de DIGEMID sustentó su posición ante la falta de estudios con respecto a la valoración de este criterio.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se planteó variantes clínicas (**Anexo 5a**). La estimación de costos unitarios totales en estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo del linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente fue:

Tabla 8. Costos unitarios para el manejo del linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente

Variante clínica	Procedimientos	Costos (S/.)		Costo total Variante
		Medicamentos		
Linfoma de Hodgkin Clásico en recaída o refractario a 2 líneas y no recibieron TPHA previo + Cuidados Paliativos	INEN	15,156.00	4,574.63	19,730.63
Linfoma de Hodgkin Clásico en recaída o refractario a 2 líneas y no recibieron TPHA previo + Pembrolizumab	INEN	13,176.11	297,581.81	310,757.92

Fuente: Elaboración propia

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, entre pembrolizumab vs la mejor terapia de soporte disponible (cuidados paliativos) es de S/. 291,027.28.

Tabla 9. Diferencia de costos entre pembrolizumab vs la mejor terapia de soporte disponible.

Variante Clínica		Mejor Terapia de Soporte (Cuidados Paliativos)	Pembrolizumab	Diferencia (S/)
Linfoma de Hodgkin Clásico en recaída o refractario a 2 líneas y no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previo	INEN	19,730.63	310,757.92	291,027.28

Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria oncológica definida en 9 UIT (S/. 46 350) (26), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC (27) quienes consideran como segundo umbral al doble del primer umbral, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “costos extensos”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, se valoró este criterio como “ningún estudio incluido” por unanimidad.

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	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
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

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por los representantes de RENETSA:

“En pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, no se recomienda el uso de pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte disponible”.

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes de RENETSA está basada en una votación unánime y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada.

b. Justificación

Los representantes de RENETSA basaron 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?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
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.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		

VIII CONCLUSIONES

- El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica que se origina en el sistema linfático.
- EL pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar el uso de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible como tratamiento para las pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente; bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- Entre los peruanos con linfoma de Hodgkin, para el año 2021, se reportó 7.33 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas, 0.2 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100 000 personas y 7.13 años de vida perdidos por muerte prematura (ApMP) por cada 100 000 personas.

- **No existe alternativas terapéuticas** disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias para la población de interés de la pregunta PICO, por tanto, existe una necesidad clínica no cubierta.
- No se encontraron estudios que valoren la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la pregunta PICO. Por tanto, **se desconocen los efectos deseables e indeseables de la TS**, así como también **se desconoce el balance de efectos**. Asimismo, tampoco se pudo determinar la certeza de la evidencia al **no haber encontrado algún estudio**.
- Los representantes de RENETSA consideraron a pembrolizumab como una **tecnología sanitaria no innovadora**.
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes de RENETSA consideraron que pembrolizumab **probablemente reducía la equidad**.
- A partir del análisis de costos, los representantes de RENETSA consideraron que la incorporación de pembrolizumab produce **costos extensos**.
- No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población de interés. Los representantes de RENETSA consideraron **desconocer la costo-efectividad** de pembrolizumab en el contexto peruano al no haber encontrado algún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.
- Finalmente, los representantes de RENETSA emitieron una recomendación en contra del uso de pembrolizumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Andrely Cristina HUERTA ROSARIO	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y 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.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Lourdes LÓPEZ CHÁVEZ	Médico, especialista en materia oncológica, Representante de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo del 22/05/2024.
Karina ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo del 22/05/2024.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 22/05/2024.
Javier SOSA CABEZAS	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 22/05/2024.
Alida PALACIOS ENRIQUEZ	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 22/05/2024.
Flor MIRABAL VERAMENDI	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL	Participación en el diálogo deliberativo del 22/05/2024.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de RENETSA / Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)	Participación en el diálogo deliberativo del 29/05/2024.
Verónica PERALTA AGUILAR	Representante de RENETSA / Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS)	Participación en el diálogo deliberativo del 29/05/2024.
José ZAVALA LOAYZA	Representante de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS)	Participación en el diálogo deliberativo del 29/05/2024.
Raúl TIMANÁ RUIZ	Representante de RENETSA / Centro de Evaluación de	Participación en el diálogo deliberativo del 29/05/2024.

	Tecnologías en Salud (CETS)	
Karen HUAMÁN SÁNCHEZ	Representante de Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)	Participación en el diálogo deliberativo del 29/05/2024.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en 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. Dynamed. Hodgkin Lymphoma (HL). Hodgkin Lymphoma [Internet]. marzo de 2022; Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/hodgkin-lymphoma-hl>
2. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. J Hematol Oncol. 11 de mayo de 2022;15(1):57.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden Disease [Internet]. 2024 [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
4. American Cancer Society. Hodgkin Lymphoma Risk Factors | Risk Factors for Hodgkin Disease [Internet]. 2018 [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
5. American Cancer Society. Hodgkin Lymphoma: Signs & Symptoms [Internet]. 2018 [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
6. American Cancer Society. Hodgkin Lymphoma Stages | Hodgkin Disease Stages [Internet]. 2018 [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>

7. LaCasce A. Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma - UpToDate [Internet]. 2024 [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-classic-hodgkin-lymphoma>
8. Rahemtulla A, Terpos E. Hodgkin's lymphoma (relapsed or refractory): autologous stem cell therapy. *BMJ Clin Evid.* 26 de octubre de 2015;2015:2404.
9. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
10. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* octubre de 2018;29:iv19-29.
11. Bröckelmann PJ, Müller H, Gillessen S, Yang X, Koeppel L, Pilz V, et al. Clinical outcomes of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients after contemporary first-line treatment: a German Hodgkin Study Group analysis. *Leukemia.* 2022;36(3):772-80.
12. DIGEMID. FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD KEYTRUDA® PEMBROLIZUMAB 100mg/4mL Concentrado para Solución para Perfusión [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_P_B_BE01015_V01.pdf
13. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014. INDICATIONS AND USAGE [Internet]. 2024 [citado 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/18646d26-9d9a-4c6b-8926-8402fab7243b/18646d26-9d9a-4c6b-8926-8402fab7243b.xml>
14. European Medicines Agency. Keytruda: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. 2024 [citado 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
15. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2007;25(5):579-86.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):395-400.
17. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070->

documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo

18. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de abril de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834>
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
20. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
21. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.
22. 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. marzo de 2020;119:126-35.
23. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf
24. DIGEMID. Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales para el sector salud. [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Normatividad/2023/ANEXO_RM_633-2023-MINSA.pdf
25. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>
26. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1>
27. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation

for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 26 de agosto de 2022;6(17):4915-23.

28. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* abril de 2021;22(4):512-24.
29. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 7 de septiembre de 2023;142(10):878-86.
30. Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, Ribrag V, Zinzani PL, Zhu Y, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Blood Adv.* 23 de junio de 2020;4(12):2617-22.
31. Mariotti J, Ricci F, Giordano L, Taurino D, Sarina B, De Philippis C, et al. Outcome of High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma after Different Numbers of Salvage Regimens. *Cells.* 9 de enero de 2024;13(2):118.
32. Aiman W, Chemarathi VS, Ali MA, Prince M, Pulakurthi YS, Hernandez L, et al. Effectiveness and Tolerability of ICE Combinations in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma; A Systematic Review of Clinical Trials. *Blood.* 2 de noviembre de 2023;142(Supplement 1):6196.
33. Tolu SS, Amengual JE. Queen's gambit: response-adapted win in CAYA with cHL. *Blood.* 27 de abril de 2023;141(17):2037-8.
34. Maaroufi M. Immunotherapy for Hodgkin lymphoma: From monoclonal antibodies to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* febrero de 2023;182:103923.
35. Halahleh K, Al Sawajneh S, Saleh Y, Shahin O, Abufara A, Ma'koseh M, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma After Autologous Transplant and in Transplant-Naïve Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* agosto de 2022;22(8):589-95.
36. Bröckelmann PJ. Unfolding the potential of anti-programmed cell death protein 1 blockade in Hodgkin lymphoma - combination and personalisation? *Br J Haematol.* enero de 2022;196(1):10-2.
37. Vafaei S, Zekiy AO, Khanamir RA, Zaman BA, Ghayourvahdat A, Azimizonuzi H, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs); a new frontier. *Cancer Cell Int.* 3 de enero de 2022;22(1):2.

38. Raut M, Singh G, Hiscock I, Sharma S, Pilkhwal N. A systematic literature review of the epidemiology, quality of life, and economic burden, including disease pathways and treatment patterns of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol*. julio de 2022;15(7):607-17.
39. Vassilakopoulos TP. Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: which immunotherapy, and when? *Lancet Oncol*. 1 de abril de 2021;22(4):417-9.
40. Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, Chavez J, Nieto Y, Darrah JM, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 23 de marzo de 2021;5(6):1648-59.
41. Lucchini E, Rusconi C, Levis M, Ricci F, Santoro A, Ricardi U, et al. Immune checkpoint inhibitors in combination with radiotherapy as salvage treatment for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis in 12 patients. *Hematol Rep*. 9 de junio de 2021;13(2):9080.
42. Chen Z, Cheng Y, DeRemer D, Diaby V. Cost-effectiveness and drug wastage of immunotherapeutic agents for hematologic malignancies: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. octubre de 2021;21(5):923-41.
43. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primer*. 23 de julio de 2020;6(1):61.
44. Chan TSY, Hwang YY, Khong PL, Leung AYH, Chim CS, Tse EWC, et al. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting. *Hematol Oncol*. diciembre de 2020;38(5):726-36.
45. Carreau NA, Pail O, Armand P, Merryman R, Advani RH, Spinner MA, et al. Checkpoint Blockade Treatment May Sensitize Hodgkin Lymphoma to Subsequent Therapy. *The Oncologist*. octubre de 2020;25(10):878-85.
46. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. agosto de 2020;95(8):978-89.
47. Harwood M, Hodges G, Tan X, Cheah CY, Lim K, Ku M, et al. Characteristics and outcome of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma following front-line escalated BEACOPP-based chemotherapy: a report from the Australasian Lymphoma Alliance. *Leuk Lymphoma*. 5 de diciembre de 2020;61(14):3412-6.
48. Bair SM, Strelec LE, Feldman TA, Ahmed G, Armand P, Shah NN, et al. Outcomes and Toxicities of Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitors in Hodgkin Lymphoma Patients in the United States: A Real-World, Multicenter Retrospective Analysis. *The Oncologist*. julio de 2019;24(7):955-62.

49. Quéro L, Gilardin L, Fumagalli I, Martin V, Guillermin S, Bauduceau O, et al. Anti-PD-1 immunotherapy in combination with sequential involved-site radiotherapy in heavily pretreated refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer/Radiothérapie*. 1 de abril de 2019;23(2):132-7.
50. Rossi C, Gilhodes J, Maerevoet M, Herbaux C, Morschhauser F, Brice P, et al. Efficacy of chemotherapy or chemo-anti-PD-1 combination after failed anti-PD-1 therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A series from Lysa centers. *Am J Hematol*. 8 de junio de 2018;
51. Yasenchak CA, Svoboda J, Larson SM, Stevens DA, Gajavelli S, Le TK, et al. Outcomes of Classical Hodgkin Lymphoma in US Hematology Practices: Initial Data from a Prospective Real-World Study. *Blood*. 7 de diciembre de 2017;130(Supplement 1):5626.
52. Chan TSY, Luk TH, Lau JSM, Khong PL, Kwong YL. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity. *Ann Hematol*. abril de 2017;96(4):647-51.
53. Galanina N, Kline J, Bishop MR. Emerging role of checkpoint blockade therapy in lymphoma. *Ther Adv Hematol*. febrero de 2017;8(2):81-90.
54. Viviani S, Spina F, Mazzocchi A, Galbiati M, Crippa F, Farina L, et al. TARC before ASCT Is Highly Predictive of Outcome in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) after First-Line Therapy. *Blood*. 2 de diciembre de 2016;128(22):3009.
55. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 3 de octubre de 2019;134(14):1144-53.
56. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de julio de 2017;35(19):2125-32.
57. van Vugt MJH, Stone JA, De Greef RHJMM, Snyder ES, Lipka L, Turner DC, et al. Immunogenicity of pembrolizumab in patients with advanced tumors. *J Immunother Cancer*. 8 de agosto de 2019;7(1):212.
58. von Tresckow B, Fanale M, Ardeschna KM, Chen R, Meissner J, Morschhauser F, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. noviembre de 2019;60(11):2705-11.
59. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 19 de enero de 2022;6(2):590-9.

60. NICE. Overview | Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma in people 3 years and over | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2024 [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta967/resources/pembrolizumab-for-treating-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-in-people-3-years-and-over-pdf-82615794507205>
61. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda) Indication: For the treatment of adult and pediatric patients with refractory or relapsed cHL, as monotherapy, who have failed ASCT, or who are not candidates for multi-agent salvage chemotherapy and ASCT [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0236%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf>
62. G-BA. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM- RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pembrolizumab (New Therapeutic Indication: Hodgkin lymphoma, pretreated patients, ≥ 3 years) [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7842/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-652_TrG_EN.pdf

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 02/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 02/05/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Text Word] OR "Hodgkin's Granuloma"[Text Word] OR "malignant lymphogranuloma*"[Text Word] OR "hodgkin lymphoma*"[Text Word] OR "Hodgkin's Lymphoma"[Text Word] OR "hodgkins lymphoma*"[Text Word] OR "hodgkins disease"[Text Word] OR "hodgkin granuloma"[Text Word] OR "malignant granuloma*"[Text Word] OR "hodgkin lymphoma"[Text Word] OR "Reed-Sternberg Cells"[MeSH Terms] OR "Reed-Sternberg Cells"[Text Word] OR "sternberg reed cells"[Text Word] OR "sternberg reed cells"[Text Word]	75,968
	2	"Oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin*"[Text Word] OR "1 2 diamminocyclohexane trans 1 oxolatoplatinum ii"[Text Word] OR "eloxatin*"[Text Word] OR "act 078"[Text Word] OR "act 078"[Text Word] OR "ACT078"[Text Word] OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen"[Supplementary Concept] OR "gemcitabine-oxaliplatin"[Text Word] OR "GEMOX"[Text Word] OR "folfirinox"[Supplementary Concept] OR "folfirinox"[Text Word] OR "Ht-2 oxaliplatin compound"[Supplementary Concept] OR "Ht-2 oxaliplatin compound"[Text Word]	16854
	3	"Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] OR "bendamustin*"[Text Word] OR "Cytostasan"[Text Word] OR "IMET 3393"[Text Word] OR "Ribomustin"[Text Word] OR "Treanda"[Text Word] OR "Zimet 3393"[Text Word]	1969
	4	"Cisplatin"[MeSH Terms] OR "Cisplatin"[Text Word] OR "Platinum Diamminodichloride"[Text Word] OR "cis platinum"[Text Word] OR "cis platinum"[Text Word] OR "Dichlorodiammineplatinum"[Text Word] OR "Diamminedichloroplatinum"[Text Word] OR "Cisplatin"[MeSH Terms] OR "Cisplatin"[All Fields] OR "nsc 119875"[All Fields] OR "Platino"[Text Word] OR "Platinol"[Text Word] OR "Biocisplatinum"[Text Word] OR "Platidiam"[Text Word] OR "ESHAP"[Text Word] OR "DHAP"[Text Word]	92073

	5	"Carboplatin"[MeSH Terms] OR "Carboplatin"[Text Word] OR "cis diammine cyclobutanedicarboxylato platinum"[Text Word] OR "CBDCA"[Text Word] OR "paraplatin*"[Text Word] OR "Ribocarbo"[Text Word] OR "Carboplat"[Text Word] OR "Ercar"[Text Word] OR "JM 8"[Text Word] OR "JM8"[Text Word] OR "nsc 241240"[Text Word] OR "nsc 241240"[Text Word] OR "NSC241240"[Text Word] OR "ICE"[Text Word]	65084
	6	"Gemcitabine"[MeSH Terms] OR "Gemcitabine"[Text Word] OR "dFdCyd"[Text Word] OR "2 2 difluoro 2 deoxycytidine"[Text Word] OR "2 deoxy 2 difluorocytidine"[Text Word] OR "2 deoxy 2 difluorocytidine"[Text Word] OR "2 2 difluorodeoxycytidine"[Text Word] OR "Gemcitabine"[Text Word] OR "ly 188011"[Text Word] OR "Gemzar"[Text Word] OR "2 deoxy 2 2 difluorocytidine 5 o monophosphate"[Text Word] OR "2 deoxy 2 2 difluorocytidine 5 o monophosphate"[Text Word] OR "GDP"[Text Word] OR "GCD"[Text Word] OR "GVD"[Text Word] OR "IGEV"[Text Word]	42929
	7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	188534
Intervención	8	"pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab [tw] OR Keytruda [tw] OR lambrolizumab [tw] OR MK-3475 [tw] OR SCH-900475 [tw]	10131
Final	9	#1 AND #7 AND #8	12

Base de datos: Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)			
Plataforma: The Cochrane Library			
Fecha de búsqueda: 02/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 02/05/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	1062
	2	Hodgkin Disease OR "Hodgkin's Granuloma" OR Malignant Lymphogranuloma* OR Hodgkin Lymphoma* OR "Hodgkin's Lymphoma" OR Hodgkins Lymphoma* OR Hodgkins Disease OR Hodgkin Granuloma OR Malignant Granuloma* OR Hodgkin Lymphoma	6600
	3	MeSH descriptor: [Reed-Sternberg Cells] explode all trees	2
	4	"Reed-Sternberg Cells" OR "Sternberg Reed Cells" OR "Sternberg-Reed Cells"	16
	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6600
	6	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	6403
	7	Cisplatin OR "Platinum Diamminodichloride" OR "cis-Platinum" OR "cis Platinum" OR Dichlorodiammineplatinum OR	17148

		Diamminedichloroplatinum OR NSC-119875 OR Platino* OR Biocisplatinum OR Platidiam OR "ESHAP" OR "DHAP"	
	8	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	3306
	9	Carboplatin OR cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum OR CBDCA OR Paraplatin* OR Ribocarbo OR Carboplat OR Eracar OR "JM 8" OR "JM8" OR "NSC-241240" OR "NSC 241240" OR "NSC241240" OR "ICE"	12372
	10	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	1795
	11	Oxaliplatin* OR "1,2-Diamminocyclohexane(trans-1)oxalatoplatinum(II)" OR Eloxatin* OR "ACT 078" OR "ACT-078" OR "ACT078" OR "gemcitabine-oxaliplatin" OR "GEMOX" OR "folfirinox" OR "Ht-2 oxaliplatin compound" OR "Ht-2 oxaliplatin compound"	6210
	12	MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees	2577
	13	"Gemcitabine" OR dFdCyd OR "2',2'-Difluoro-2'-Deoxycytidine" OR "2'-Deoxy-2'-Difluorocytidine" OR "2' Deoxy 2' Difluorocytidine" OR "2',2'-Difluorodeoxycytidine" OR "Gemicitabine" OR "LY 188011" OR Gemzar OR "2'-Deoxy-2',2'-Difluorocytidine-5'-O-Monophosphate" OR "2' Deoxy 2',2'" Difluorocytidine 5' O Monophosphate" OR "GDP" OR "GCD" OR "GVD" OR "IGEV"	7857
	14	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	221
	15	Bendamustin* OR Cytostasan OR "IMET 3393" OR Ribomustin OR Treanda OR "Zimet 3393"	973
	16	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	36631
	17	#5 AND #16	608
Intervención	18	pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475	3282
Final	19	#17 AND #18	11

Base de datos: EMBASE			
Plataforma: www-embase-com			
Fecha de búsqueda: 04/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/05/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	'hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin disease' OR 'hodgkins granuloma' OR 'malignant lymphogranuloma*' OR 'hodgkin lymphoma*' OR 'hodgkins lymphoma*' OR 'hodgkins disease' OR 'hodgkin granuloma' OR 'malignant granuloma*' OR 'hodgkin lymphoma' OR 'reed-sternberg cells'/exp OR	142 926

		'reed-sternberg cells' OR 'sternberg reed cells' OR 'sternberg-reed cells'	
	2	'oxaliplatin'/exp OR oxaliplatin* OR '1,2 diamminocyclohexane' OR eloxatin* OR 'act 078' OR act078 OR 'gemcitabine-oxaliplatin' OR gemox OR folfirinox OR 'ht-2 oxaliplatin compound'	61 482
	3	'cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'platinum diamminodichloride' OR 'cis platinum' OR dichlorodiammineplatinum OR diamminedichloroplatinum OR 'nsc 119875' OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam OR eshap OR dhap	239 464
	4	'carboplatin'/exp OR carboplatin OR 'cis diamminecyclobutanedicarboxylato' OR cbdca OR paraplatin* OR ribocarbo OR carboplat OR ercar OR 'jm 8' OR jm8 OR 'nsc 241240' OR nsc241240 OR 'ice'	153 486
	5	'gemcitabine'/exp OR gemcitabine OR dfdcyd OR deoxycytidine OR difluorocytidine OR difluorodeoxycytidine OR gemcitabine OR 'ly 188011' OR gemzar OR gdp OR gcd OR gvd OR igev	119 504
	6	'bendamustine hydrochloride'/exp OR bendamustin* OR cytotasan OR 'imet 3393' OR ribomustin OR treanda OR 'zimet 3393'	10 976
	7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	473 610
	8	#1 AND #7	10 894
Intervención	9	'pembrolizumab' OR keytruda OR lambrolizumab OR 'mk 3475' OR 'sch 900475'	43 281
Final	10	#8 AND #9	525

Base de datos: LILACS			
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)			
Fecha de búsqueda: 07/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 07/05/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	Hodgkin Disease OR "Hodgkin's Granuloma" OR Malignant Lymphogranuloma\$ OR Hodgkin Lymphoma\$ OR "Hodgkin's Lymphoma" OR Hodgkins Lymphoma\$ OR Hodgkins Disease OR Hodgkin Granuloma OR Malignant Granuloma\$	34 866
	2	(Oxaliplatin OR "oxolatoplatinum ii" OR "eloxatin\$" OR "act078" OR "act 078" OR "ACT078" OR "gemcitabine-oxaliplatin" OR "GEMOX" OR "folfirinox" OR "folfirinox" OR "Ht-2 oxaliplatin compound" OR "Ht-2 oxaliplatin compound")	0
	3	"Bendamustine Hydrochloride" OR "bendamustin\$" OR "Cytostasan" OR "IMET 3393" OR "Ribomustin" OR "Treanda" OR "Zimet 3393"	0
	4	"Cisplatin" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "cis platinum" OR "Dichlorodiammineplatinum" OR "Diamminedichloroplatinum" OR "nsc 119875" OR	1 839

		"Platino" OR "Platinol" OR "Biocisplatinum" OR "Platidiam" OR "ESHAP" OR "DHAP"	
	5	"Carboplatin" OR "cis diammine cyclobutanedicarboxylato platinum" OR "CBDCA" OR "paraplatin" OR "Ribocarbo" OR "Carboplat" OR "Ercar" OR "JM 8" OR "JM8" OR "nsc 241240" OR "nsc 241240" OR "NSC241240" OR "ICE"	0
	6	"Gemcitabine" OR dFdCyd OR "Deoxycytidine" OR "Difluorocytidine" OR "Difluorodeoxycytidine" OR "Gemicitabine" OR LY 188011 OR Gemzar OR "GDP" OR "GCD" OR "GVD" OR "IGEV"	354 471
	7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	356.105
Intervención	8	pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475" OR "SCH-900475"	10 340
Final	9	#1 AND #7 AND 8	9

Base de datos: ClinicalTrials			
Plataforma: ClinicalTrials.gov			
Fecha de búsqueda: 07/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 07/05/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	hodgkin lymphoma	5 693
Intervención	2	pembrolizumab	2 276
Final	3	#1 AND #2	110

Anexo 1b. Umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*:

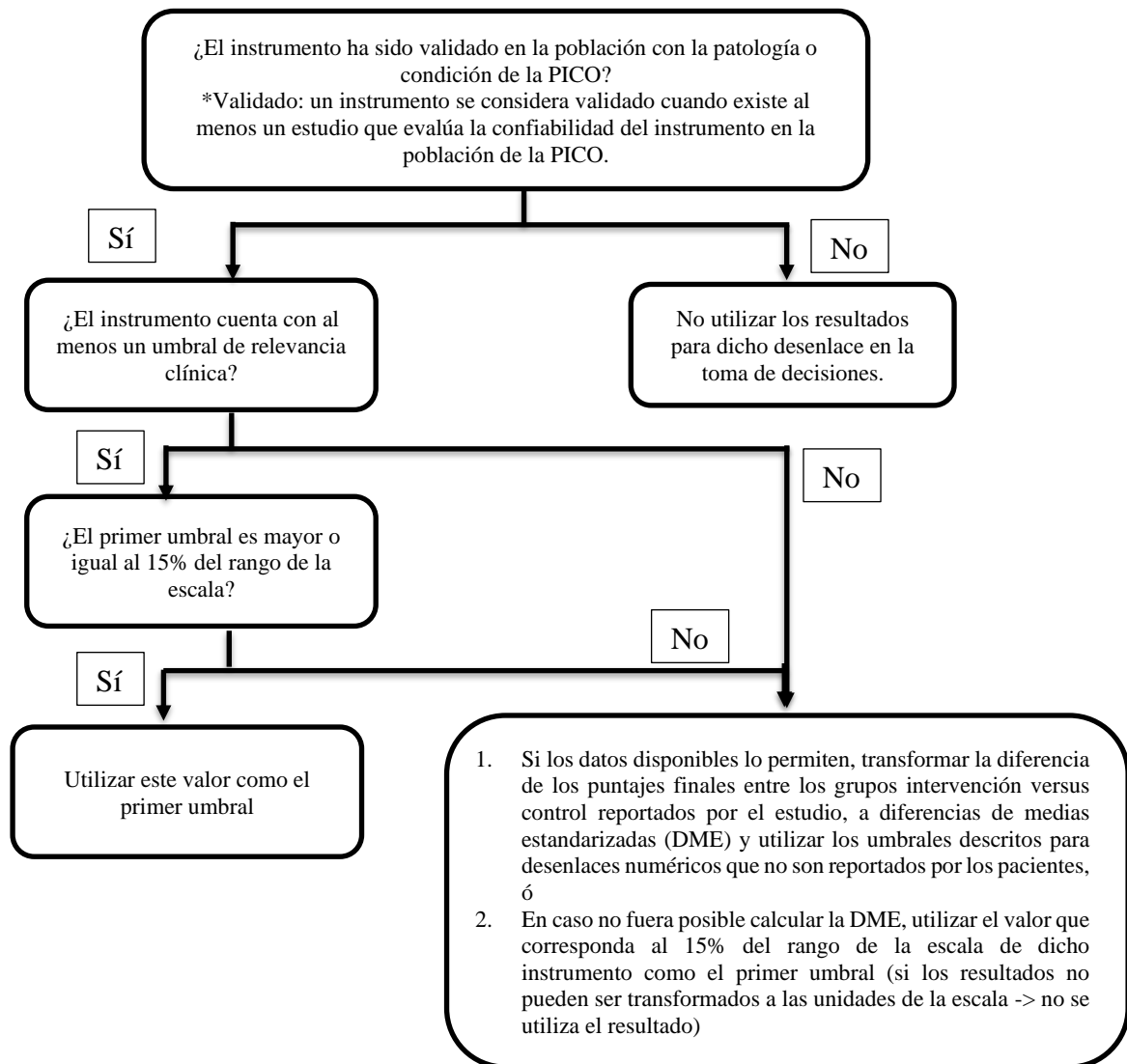
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

Magnitud del Ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.90

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:

Magnitud de la diferencia de medias estandarizada (DME)	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística	
		<0.2

Umbral clínico 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.

		<p> ("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 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]) </p>	
Revisión sistemática	3	<p> (("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 psyclit[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])) </p>	592 956
Final	4	#1 AND #2 AND #3	132

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 18/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/05/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Text Word] OR "Hodgkin's Granuloma"[Text Word] OR "malignant lymphogranuloma*"[Text Word] OR "hodgkin lymphoma*"[Text Word] OR "Hodgkin's Lymphoma"[Text Word] OR "hodgkins lymphoma*"[Text Word] OR "hodgkins disease"[Text Word] OR "hodgkin granuloma"[Text Word] OR "malignant granuloma*"[Text Word] OR "hodgkin lymphoma"[Text Word] OR "Reed-Sternberg Cells"[MeSH Terms] OR "Reed-Sternberg Cells"[Text Word] OR "sternberg reed cells"[Text Word] OR "sternberg reed cells"[Text Word]	76 044
Intervención	2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab [tw] OR Keytruda [tw] OR lambrolizumab [tw] OR MK-3475 [tw] OR SCH-900475 [tw]	10 201
Estudios Económicos	3	"economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Major Topic] OR ("economic"[Title/Abstract] AND "model*"[Title/Abstract]) OR "cost minimi*"[Title/Abstract] OR "cost utilit*"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "economic review*"[Title/Abstract] OR "cost outcome"[Title/Abstract] OR "cost analys*"[Title/Abstract] OR "economic analys*"[Title/Abstract] OR ("budget*"[Title/Abstract] AND "impact analys*"[Title/Abstract]) OR "cost effective*"[Title] OR "pharmacoeconomic*"[Title] OR "pharmaco economic*"[Title] OR "cost-benefit"[Title] OR "costs"[Title] OR "cost effective*"[Other Term] OR "pharmacoeconomic*"[Other Term] OR "pharmaco economic*"[Other Term] OR "cost-benefit"[Other Term] OR "costs"[Other Term] OR "life year"[Title/Abstract] OR "life years"[Title/Abstract] OR "qaly*"[Title/Abstract] OR "cost benefit analys*"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys*"[Title/Abstract] OR (("cost"[Title] OR "economic*"[Title] OR "cost"[Other Term] OR "economic*"[Other Term]) AND ("costs"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "markov"[Title/Abstract]))	271 483
Latinoamérica	4	"aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields])	1 184 059

		<p>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 "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 Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]</p>	
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

Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	https://database.inahta.org/	Búsqueda avanzada: "Pembrolizumab" AND "colorectal cancer"	2
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda avanzada: "Pembrolizumab"	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	"Pembrolizumab" AND "hodgkin lymphoma"	1
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipold=1	Pembrolizumab	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	Búsqueda manual: • Pembrolizumab	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cadth.ca/	"Pembrolizumab" AND "hodgkin lymphoma"	1
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), Alemania	https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=	pembrolizumab AND "hodgkin"	1
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual: • Pembrolizumab	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual: • Pembrolizumab	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-	Búsqueda manual: "Pembrolizumab" AND "hodgkin lymphoma"	0

	saude/recomendacoes-da-conitec		
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual: • Pembrolizumab	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictámenes.html	Búsqueda manual: • Pembrolizumab	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	Búsqueda manual: • Pembrolizumab	0

*No se identificó ninguna evaluación económica o evaluación de tecnología sanitaria que haya realizado una evaluación económica en su desarrollo que respondiera a la pregunta PICO de interés.

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

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 18/05/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/05/2024		Resultados	
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Text Word] OR "Hodgkin's Granuloma"[Text Word] OR "malignant lymphogranuloma*"[Text Word] OR "hodgkin lymphoma*"[Text Word] OR "Hodgkin's Lymphoma"[Text Word] OR "hodgkins lymphoma*"[Text Word] OR "hodgkins disease"[Text Word] OR "hodgkin granuloma"[Text Word] OR "malignant granuloma*"[Text Word] OR "hodgkin lymphoma"[Text Word] OR "Reed-Sternberg Cells"[MeSH Terms] OR "Reed-Sternberg Cells"[Text Word] OR "sternberg reed cells"[Text Word] OR "sternberg reed cells"[Text Word]	76 044
Intervención	2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab [tw] OR Keytruda [tw] OR lambrolizumab [tw] OR MK-3475 [tw] OR SCH-900475 [tw]	10 201
Equidad	3	"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR ("neighborhood*"[Title/Abstract] OR "neighbourhood*"[Title/Abstract]) OR "residential environment*"[Title/Abstract] OR "rural*"[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract] OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing insecurity"[Title/Abstract] OR "housing strain"[Title/Abstract] OR "housing security"[Title/Abstract] OR ("mortgage problem"[Title/Abstract:~3] OR "mortgage problems"[Title/Abstract:~3]) OR "foreclosure"[Title/Abstract] OR "eviction*"[Title/Abstract] OR "housing loss"[Title/Abstract] OR "home ownership"[Title/Abstract] OR ("repossess*"[Title/Abstract] AND "hous*"[Title/Abstract]) OR ("repossess*"[Title/Abstract] AND "propert*"[Title/Abstract]) OR "mortgage delinquency"[Title/Abstract] OR ("mortgage debt*"[Title/Abstract] AND "mortgage debt*"[Title/Abstract]) OR "overcrowding"[Title/Abstract] OR ("living outside"[Title/Abstract:~1] OR "living inside"[Title/Abstract:~1])	2 380 328

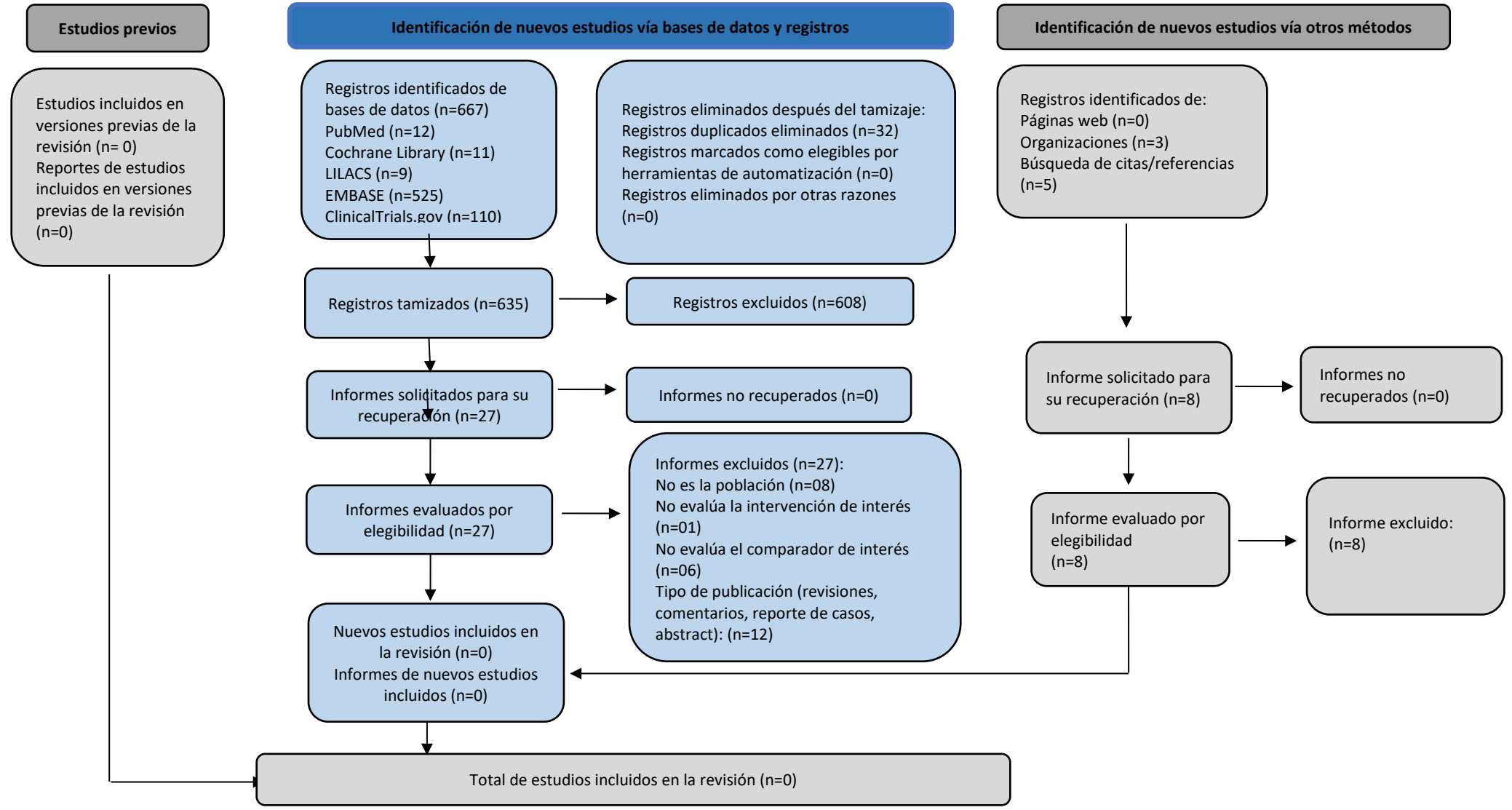
	<p> near"[Title/Abstract:~1] OR "living adjacent"[Title/Abstract:~1]) OR "household size"[Title/Abstract:~2] OR ("Marital status"[Title/Abstract] OR "marriage status"[Title/Abstract]) OR ("widow*"[Title/Abstract] OR "cohabit*"[Title/Abstract] OR "divorce*"[Title/Abstract] OR "single parent*"[Title/Abstract] OR "live alone"[Title/Abstract]) OR ("Cultural Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Acculturation"[MeSH Terms:noexp] OR "Culture"[MeSH Terms:noexp] OR "Cross-Cultural Comparison"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Diversity"[MeSH Terms:noexp] OR "Language"[MeSH Terms:noexp] OR "Transients and Migrants"[MeSH Terms:noexp] OR "Emigrants and Immigrants"[MeSH Terms] OR "Minority groups"[MeSH Terms:noexp] OR "Minority health"[MeSH Terms:noexp] OR "Prejudice"[MeSH Terms:noexp] OR "Racism"[MeSH Terms:noexp] OR "Xenophobia"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Discrimination"[MeSH Terms:noexp] OR "Race Relations"[MeSH Terms] OR "Ethnicity"[MeSH Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR "Refugees"[MeSH Terms:noexp] OR "minorit*"[Title/Abstract] OR "migration background"[Title/Abstract] OR "racial"[Title/Abstract] OR "Racism"[Title/Abstract] OR "ethnology"[Title/Abstract] OR "race"[Title/Abstract] OR "ethnic*"[Title/Abstract] OR ("non-English"[Title/Abstract] OR "non-English"[Title/Abstract]) OR "language other than"[Title/Abstract] OR "latino*"[Title/Abstract] OR "latina*"[Title/Abstract] OR "hispanic*"[Title/Abstract] OR "whites"[Title/Abstract] OR "caucasian*"[Title/Abstract] OR ("non-white"[Title/Abstract] OR "non-white"[Title/Abstract]) OR "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first nation*"[Title/Abstract] OR "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a second language"[Title/Abstract] OR "foreign language"[Title/Abstract] OR "South American People"[MeSH Terms] OR "Caribbean People"[MeSH Terms] OR "Central American People"[MeSH Terms] OR ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR "Occupations"[Title/Abstract] OR "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender Identity"[MeSH Terms] OR "Women's Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit*"[Title/Abstract] OR "sex difference*"[Title/Abstract]) OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role*"[Title/Abstract] OR "women role*"[Title/Abstract]) OR ("man role*"[Title/Abstract] OR "men role*"[Title/Abstract]) OR "gender role*"[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp]) OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH </p>	
--	--	--

	<p> Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract] OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0]) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi*"[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit*"[Title/Abstract] OR "inequalit*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class*"[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance*"[Title/Abstract] OR "socio- economic"[Title/Abstract] OR "socioeconomic"[Title/Abstract] OR "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio- demographic"[Title/Abstract] OR "SES"[Title/Abstract] OR "disadvantaged"[Title/Abstract] OR "impoverished"[Title/Abstract] OR "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract] OR "income*"[Title/Abstract] OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social </p>	
--	--	--

		cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organisational"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0] OR ("community cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3]) AND "community participant"[Title/Abstract:~3] OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3] OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social relationships"[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract] OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract] OR "Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social context*"[Title/Abstract] OR "social context*"[Title/Abstract])) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit*"[Title/Abstract] OR "health care disparit*"[Title/Abstract] OR "health status disparit*"[Title/Abstract] OR "health disparit*"[Title/Abstract] OR "health inequalit*"[Title/Abstract] OR "health inequit*"[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	10



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> abril de 2021;22(4):512-24 (28)	No es el comparador. Comparador no disponible en PNUME.
2	Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood.</i> 7 de septiembre de 2023;142(10):878-86. (29)	No es la población específica. No tiene grupo de comparación.
3	Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, Ribrag V, Zinzani PL, Zhu Y, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. <i>Blood Adv.</i> 23 de junio de 2020;4(12):2617-22 (30)	No es la población específica. No tiene grupo de comparación.
4	Mariotti J, Ricci F, Giordano L, Taurino D, Sarina B, De Philippis C, et al. Outcome of High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma after Different Numbers of Salvage Regimens. <i>Cells.</i> 9 de enero de 2024;13(2):118 (31)	No es la intervención. No tiene grupo de comparación.
5	Aiman W, Chemarathi VS, Ali MA, Prince M, Pulakurthi YS, Hernandez L, et al. Effectiveness and Tolerability of ICE Combinations in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma; A Systematic Review of Clinical Trials. <i>Blood.</i> 2 de noviembre de 2023;142(Supplement 1):6196. (32)	No es el tipo de publicación a incluir: Resumen/Abstract.
6	Tolu SS, Amengual JE. Queen's gambit: response-adapted win in CAYA with cHL. <i>Blood.</i> 27 de abril de 2023;141(17):2037-8. (33)	No es el tipo de publicación a incluir: Comentario.
7	Maaroufi M. Immunotherapy for Hodgkin lymphoma: From monoclonal antibodies to chimeric antigen receptor T-cell therapy. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> febrero de 2023;182:103923 (34)	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.
8	Halahleh K, Al Sawajneh S, Saleh Y, Shahin O, Abufara A, Ma'koseh M, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma After Autologous Transplant and in Transplant-Naïve Patients. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> agosto de 2022;22(8):589-95. (35)	No tiene grupo de comparación.
9	Bröckelmann PJ. Unfolding the potential of anti-programmed cell death protein 1 blockade in Hodgkin lymphoma - combination and personalisation? <i>Br J Haematol.</i> enero de 2022;196(1):10-2. (36)	No es el tipo de publicación a incluir: Comentario.
10	Vafaei S, Zekiy AO, Khanamir RA, Zaman BA, Ghayourvahdat A, Azimizonuzi H, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs); a new frontier. <i>Cancer Cell Int.</i> 3 de enero de 2022;22(1):2. (37)	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
11	Raut M, Singh G, Hiscock I, Sharma S, Palkhwal N. A systematic literature review of the epidemiology, quality of life, and economic burden, including disease pathways and treatment patterns of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Expert Rev Hematol.</i> julio de 2022;15(7):607-17. (38)	No es el comparador.
12	Vassilakopoulos TP. Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: which immunotherapy, and when? <i>Lancet Oncol.</i> 1 de abril de 2021;22(4):417-9. (39)	No es el tipo de publicación a incluir: Comentario.
13	Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, Chavez J, Nieto Y, Darrah JM, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. <i>Blood Adv.</i> 23 de marzo de 2021;5(6):1648-59(40)	No es la intervención.
14	Lucchini E, Rusconi C, Levis M, Ricci F, Santoro A, Ricardi U, et al. Immune checkpoint inhibitors in combination with radiotherapy as salvage treatment for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis in 12 patients. <i>Hematol Rep.</i> 9 de junio de 2021;13(2):9080 (41)	No es la población específica. No tiene comparador.
15	Chen Z, Cheng Y, DeRemer D, Diaby V. Cost-effectiveness and drug wastage of immunotherapeutic agents for hematologic malignancies: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> octubre de 2021;21(5):923-41 (42)	No es la población específica. No es el comparador.
16	Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. <i>Nat Rev Dis Primer.</i> 23 de julio de 2020;6(1):61 (43)	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.
17	Chan TSY, Hwang YY, Khong PL, Leung AYH, Chim CS, Tse EWC, et al. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting. <i>Hematol Oncol.</i> diciembre de 2020;38(5):726-36(44)	No es la población específica. No tiene comparador. Diferente dosis de la intervención.
18	Carreau NA, Pail O, Armand P, Merryman R, Advani RH, Spinner MA, et al. Checkpoint Blockade Treatment May Sensitize Hodgkin Lymphoma to Subsequent Therapy. <i>The Oncologist.</i> octubre de 2020;25(10):878-85. (45)	No es la población específica. No es el comparador.
19	Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. <i>Am J Hematol.</i> agosto de 2020;95(8):978-89 (46)	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.
20	Harwood M, Hodges G, Tan X, Cheah CY, Lim K, Ku M, et al. Characteristics and outcome of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma following front-line escalated BEACOPP-based chemotherapy: a report from the Australasian Lymphoma Alliance. <i>Leuk Lymphoma.</i> 5 de diciembre de 2020;61(14):3412-6 (47)	No es la población específica. No es el comparador.
21	Bair SM, Strelec LE, Feldman TA, Ahmed G, Armand P, Shah NN, et al. Outcomes and Toxicities of Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitors in Hodgkin Lymphoma Patients in the United States: A Real-World, Multicenter Retrospective Analysis. <i>The Oncologist.</i> julio de 2019;24(7):955-62 (48)	No es la población específica. No tiene grupo de comparación.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
22	Quéro L, Gilardin L, Fumagalli I, Martin V, Guillem S, Bauduceau O, et al. Anti-PD-1 immunotherapy in combination with sequential involved-site radiotherapy in heavily pretreated refractory Hodgkin lymphoma. <i>Cancer/Radiothérapie</i> . 1 de abril de 2019;23(2):132-7 (49)	No es el tipo de publicación a incluir: Reporte de caso.
23	Rossi C, Gilhodes J, Maerevoet M, Herbaux C, Morschhauser F, Brice P, et al. Efficacy of chemotherapy or chemo-anti-PD-1 combination after failed anti-PD-1 therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A series from Lysa centers. <i>Am J Hematol</i> . 8 de junio de 2018 (50)	No es la población específica.
24	Yasenchak CA, Svoboda J, Larson SM, Stevens DA, Gajavelli S, Le TK, et al. Outcomes of Classical Hodgkin Lymphoma in US Hematology Practices: Initial Data from a Prospective Real-World Study. <i>Blood</i> . 7 de diciembre de 2017;130(Supplement 1):5626 (51)	No es el tipo de publicación a incluir: Resumen/Abstract.
25	Chan TSY, Luk TH, Lau JSM, Khong PL, Kwong YL. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity. <i>Ann Hematol</i> . abril de 2017;96(4):647-51. (52)	No tiene grupo de comparación.
26	Galanina N, Kline J, Bishop MR. Emerging role of checkpoint blockade therapy in lymphoma. <i>Ther Adv Hematol</i> . febrero de 2017;8(2):81-90 (53)	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.
27	Viviani S, Spina F, Mazzocchi A, Galbiati M, Crippa F, Farina L, et al. TARC before ASCT Is Highly Predictive of Outcome in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) after First-Line Therapy. <i>Blood</i> . 2 de diciembre de 2016;128(22):3009. (54)	No es el tipo de publicación a incluir: Póster.
28	Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. <i>Blood</i> . 3 de octubre de 2019;134(14):1144-53 (55)	No es la población específica. No tiene grupo de comparación.
29	Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol</i> . 1 de julio de 2017;35(19):2125-32. (56)	No es la población específica. No tiene grupo de comparación.
30	van Vugt MJH, Stone JA, De Greef RHJMM, Snyder ES, Lipka L, Turner DC, et al. Immunogenicity of pembrolizumab in patients with advanced tumors. <i>J Immunother Cancer</i> . 8 de agosto de 2019;7(1):212. (57)	No es la población específica.
31	von Tresckow B, Fanale M, Ardeschna KM, Chen R, Meissner J, Morschhauser F, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . noviembre de 2019;60(11):2705-11 (58)	No es la población específica. No tiene grupo de comparación.
32	Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood Adv</i> . 19 de enero de 2022;6(2):590-9. (59)	No es el comparador. Comparador no disponible en PNUME.



N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
33	<p>NICE. Overview Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma in people 3 years and over Guidance NICE [Internet]. NICE; 2024 [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta967/resources/pembrolizumab-for-treating-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-in-people-3-years-and-over-pdf-82615794507205 (60)</p>	<p>Estudios incluidos en ETS no son la población específica, ni el comparador.</p>
34	<p>CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda) Indication: For the treatment of adult and pediatric patients with refractory or relapsed cHL, as monotherapy, who have failed ASCT, or who are not candidates for multi-agent salvage chemotherapy and ASCT [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0236%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf (61)</p>	<p>Estudios incluidos en ETS no son la población específica, ni el comparador.</p>
35	<p>G-BA. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM- RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pembrolizumab (New Therapeutic Indication: Hodgkin lymphoma, pretreated patients, ≥ 3 years) [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7842/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-652_TrG_EN.pdf (62)</p>	<p>Estudios incluidos en ETS no son la población específica, ni el comparador.</p>



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

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace crítico: sobrevida global - mortalidad

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

Desenlace crítico: Sobrevida global - mediana de sobrevida

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							



Desenlace crítico: Calidad de vida

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

Desenlace crítico: Eventos adversos serios

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							



Desenlace importante: Tasa de respuesta completa

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

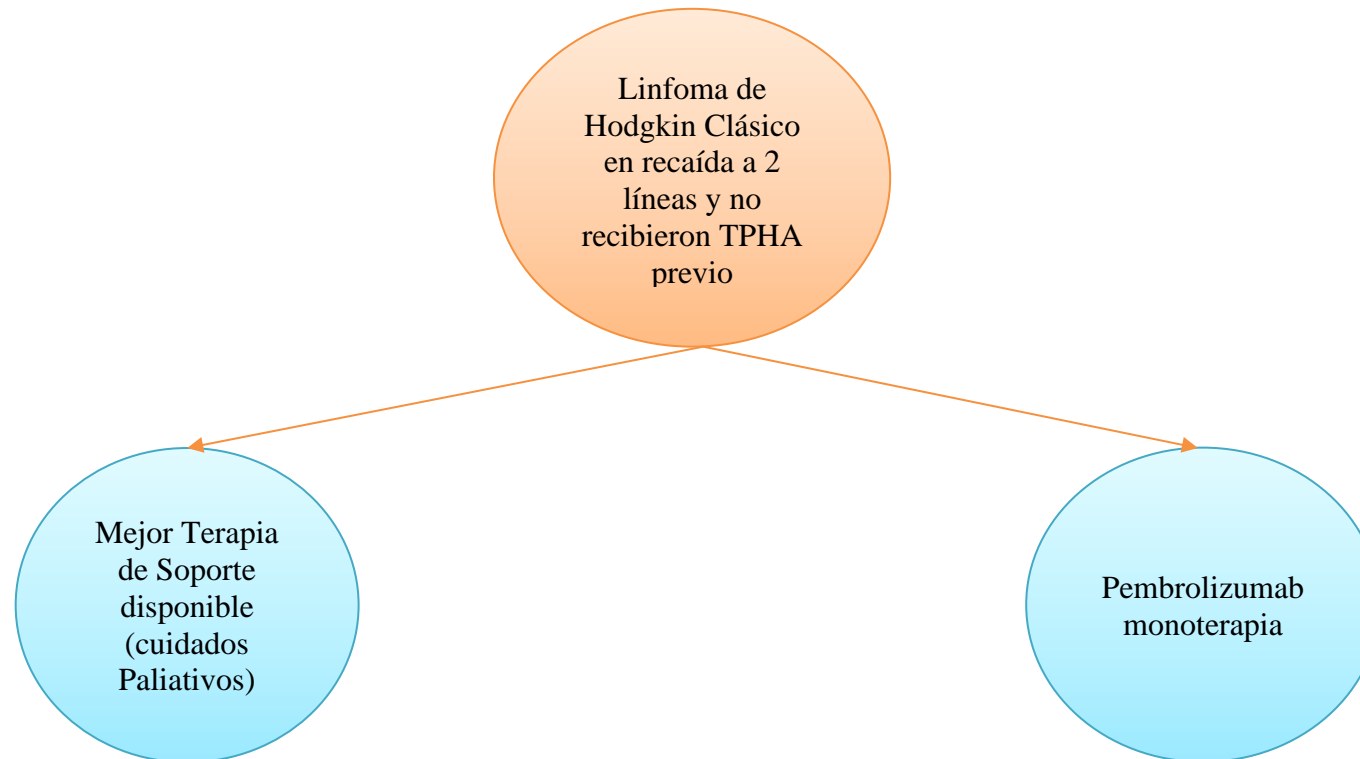
Desenlace importante: Eventos adversos grado 3 a 4

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Generación de la secuencia
No se encontraron estudios.							



ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Estrategias de intervención y comparación de la pregunta PICO



B. Costos Totales de cuidados paliativos vs pembrolizumab

PATOLOGÍA					
Linfoma de Hodgkin Clásico en recaída o refractario a 2 líneas y no recibieron TPHA previo + Cuidados Paliativos					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	25	100%	20.00	500.00
38500	BIOPSIA O EXCISION DE GANGLIOS LINFATICOS SUPERFICIALES	1	50%	134.00	67.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	50%	180.00	180.00
85014	HEMATOCRITO	13	100%	6.00	78.00
85018	HEMOGLOBINA	13	100%	11.00	143.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	13	100%	17.00	221.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	13	100%	6.00	78.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	13	100%	12.00	156.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	13	100%	6.00	78.00
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	13	100%	8.00	104.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	11.00	143.00
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	12.00	156.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	12.00	156.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	14.00	182.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	12.00	156.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	12.00	156.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	12.00	156.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	13	100%	12.00	156.00



74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00			
70492	TEM DE CUELLO CON CONTRASTE	2	100%	428.00	856.00			
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	2	100%	277.00	554.00			
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00			
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	32.00	32.00			
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00			
86593	PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA	1	100%	30.00	30.00			
88299.07	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE HEPATITIS B	1	100%	685.00	685.00			
88299.12	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE HEPATITIS C	1	100%	685.00	685.00			
99214	CONSULTA PSICOLOGICA	24	100%	18.00	432.00			
99489	ATENCION CUIDADOS PALIATIVOS	24	100%	236.00	5,664.00			
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	24	100%	26.00	624.00			
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	24	100%	23.00	552.00			
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	100%	20.00	120.00			
99203	CONSULTA AMBULATORIA	4	100%	20.00	80.00			
Subtotal					15,156.00			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		1095	8%	0.01	0.88
04982	NAPROXENO	500mg	TAB		1095	2%	0.02	0.44
06239	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg	TAB		365	50%	0.01	1.83
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		1095	50%	0.01	5.48
04900	MORFINA (CLORHIDRATO)	1mL/20mg	INY		2190	40%	1.25	1,095.00
19443	BUPRENORFINA	35mcg/h	PARCHE TRANSDERMICO		92	40%	67.50	2,484.00
00670	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	25mg	TAB		365	100%	0.01	3.65
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB		730	100%	0.08	58.40



04292	LACTULOSA	3.33g/5mL	SOL	200mL	55	100%	0.01	0.55	
01248	BISACODILO	5mg	TAB		7	100%	0.03	0.21	
08046	CODEINA	15mg/5mL	JAR	60mL	92	50%	7.50	345.00	
03215	ESCOPALAMINA N-BUTILBROMURO	10mg	TAB		1095	100%	0.01	10.95	
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		1095	100%	0.01	10.95	
04752	METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	10mg	TAB		15	40%	0.01	0.06	
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		450	50%	0.01	2.25	
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		180	50%	0.01	0.90	
00497	ALUMINIO HIDROXIDO +MAGNESIO HIDROXIDO	300- 400mg/5mL	SUS	150mL	98	100%	0.10	9.80	
05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		365	100%	0.01	3.65	
00393	ALPRAZOLAM	500ug (0.5mg)	TAB		548	100%	0.02	10.96	
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	100%	0.01	0.09	
03878	HALOPERIDOL	2mg/mL	SUS	20mL	92	100%	2.00	184.00	
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	99.50%		m3	216	80%	2.00	345.60	
Subtotal									4,574.63
Total									19,730.63



PATOLOGÍA					
Linfoma de Hodgkin Clásico en recaída o refractario a 2 líneas y no recibieron TPHA previo + Pembrolizumab					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
38500	BIOPSIA O EXCISION DE GANGLIOS LINFATICOS SUPERFICIALES	1	50%	134.00	67.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	50%	180.00	180.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	HEMOGLOBINA	18	100%	11.00	198.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	18	100%	8.00	144.00



74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	4	100%	434.00	1,736.00
70492	TEM DE CUELLO CON CONTRASTE	4	100%	428.00	1,712.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	4	100%	277.00	1,108.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	389.00	1,556.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	2	30%	1,674.00	1,004.40
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	32.00	32.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86593	PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA	1	100%	30.00	30.00
88299.07	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE HEPATITIS B	1	100%	685.00	685.00
88299.12	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE HEPATITIS C	1	100%	685.00	685.00
96365	INFUSION CORTA	17	100.0%	13.00	221.00
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	3	5.0%	235.00	35.25
31624	BRONCOSCOPIA CON LAVADO BRONQUIOALVEOLAR	1	5.0%	178.00	8.90
87070	CULTIVOS DE SECRECION ORAL	1	5.0%	36.00	1.80
87040	HEMOCULTIVO	1	5.0%	33.00	1.65
87087	UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	1	5.0%	40.00	2.00
94720	CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DEL MONÓXIDO DE CARBONO	1	5.0%	184.00	9.20
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	5.0%	23.00	2.30
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	30	5.0%	85.00	127.50
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	19.0%	20.00	22.80
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	6	19.0%	40.00	45.60
84480	HORMONA TRIIODO TIRONINA (T3)	6	19.0%	38.00	43.32
84439	HORMONA TIROXINA (T4) LIBRE	6	19.0%	33.00	37.62
99203	CONSULTA AMBULATORIA	3	19%	20.00	11.58
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.4%	23.00	0.32
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	1.4%	85.00	3.57
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	1.4%	20.00	0.56
43234	ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO	1	1.4%	293.00	4.10
85014	HEMATOCRITO	1	22%	6.00	1.32



85018	HEMOGLOBINA					1	22%	11.00	2.42
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS					1	22%	17.00	3.74
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS					1	22%	6.00	1.32
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS					1	22%	12.00	2.64
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS					1	22%	6.00	1.32
87045	COPROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA					1	22%	41.00	9.02
45385	COLONOSCOPIA FLEXIBLE, PROXIMAL A LA FLEXURA ESPLÉNICA, CON ABLACIÓN DE TUMORES, POLIPOS, U OTRAS LESIONES CON TÉCNICA DE ASA					1	2.7%	355.00	9.59
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I					1	2.7%	23.00	0.62
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN					10	2.7%	85.00	22.95
74150	TEM DE ABDOMEN COMPLETO SIN CONTRASTE					1	2.7%	285.00	7.70
Subtotal									13,176.11
Medicamentos									
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado	
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1mL	INY	4mL	34	100%	8751.94	297,565.96	
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	17	100%	0.01	0.17	
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	17	100%	0.01	0.17	
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	17	100%	0.07	1.19	
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB	-	34	100%	0.01	0.34	
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		28	5.0%	5.80	8.12	
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		4200	5.0%	0.01	2.10	
06002	SULTAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	400mg+80mg	TAB		180	5.0%	0.03	0.27	
04381	LEVOTIROXINA SODICA	100µg (0.1mg)	TAB		365	19.0%	0.04	2.77	
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	20.0%	0.02	0.03	
01973	CLOBETASOL PROPIONATO	50 mg/100 g	CRM	25 g	1	20.0%	0.03	0.01	
02724	DEXTROMETORFANO	15mg/5mL	JBE	120mL	3	19%	0.02	0.01	



	BROMHIDRATO								
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	19.3%	0.01	0.02	
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	9	1.4%	0.06	0.01	
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		23	2.7%	0.10	0.06	
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		21	32.0%	0.01	0.07	
01711	CEFUROXIMA	500mg	TAB		14	41.0%	0.09	0.52	
Subtotal									297,581.81
Total									310,757.92

**ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA
ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico-cirujano	INS/CETS	Proceso de Gestión
4	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Representante de RENETSA / Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
5	Verónica PERALTA AGUILAR	Médico-cirujano	IETSI	Representante de RENETSA / Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI)
6	José ZAVALA LOAYZA	Médico-cirujano	IETSI	Representante de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI)
7	Raúl TIMANÁ RUIZ	Médico-cirujano	INS/CETS	Representante de RENETSA / Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)
8	Karen HUAMÁN SÁNCHEZ	Licenciada en enfermería	INS/CETS	Representante de Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

**ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS
POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC**

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Elmer Jemoel, FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Andrely Cristina HUERTA ROSARIO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Proceso de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lourdes LÓPEZ CHÁVEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier SOSA CABEZAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alida PALACIOS ENRIQUEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

Juana GOMEZ MORALES	Representante de RENETSA / Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Verónica PERALTA AGUILAR	Representante de RENETSA / Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
José ZAVALA LOAYZA	Representante de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Raúl TIMANÁ RUIZ	Representante de RENETSA / Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karen HUAMÁN SÁNCHEZ	Representante de Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

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

¿Debería usarse pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente?

Población:	Pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente
Intervención:	Pembrolizumab en monoterapia
Comparador:	Mejor terapia de soporte disponible
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global / crítico • Calidad de vida / crítico • Eventos adversos serios / crítico • Tasa de respuesta completa / importante • Eventos adversos de grado 3 a 4 / importante
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los representantes de RENETSA declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME - <u>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u>	Los representantes de RENETSA valoraron este criterio como “no existe alternativa” (necesidad no cubierta) por unanimidad considerando que las opciones terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias.	Ninguna.
Efectos deseables	Los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé” debido a	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé 	<p>que no se encontraron estudios para los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y tasa de respuesta completa.</p>	
<p>Efectos indeseables</p> <p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	<p>Los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces críticos de eventos adversos serios y para los desenlaces importantes de eventos adversos de grado 3 y 4.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p>Certeza de la evidencia</p> <p><i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta - Moderada - Baja - Muy baja - Ningún estudio incluido 	<p>La certeza global de la evidencia fue calificada como “ningún estudio incluido” debido a que no se encontraron estudios.</p> <p>Certeza de evidencia: NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO</p>	<p>Ninguna.</p>
<p>Balance de efectos</p> <p><i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p>	<p>Los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé” debido a que no se encontraron estudios.</p>	<p>Ninguna.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - <u>No lo sé</u> 		
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	<p>Los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “Tecnología sanitaria no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - <u>Probablemente reducida</u> - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>Los representantes de RENETSA consideraron por mayoría la opción de equidad “probablemente reducida” debido a que para la implementación de pembrolizumab se añade el uso de otros medicamentos e intervenciones adicionales que podrían generar desigualdades en algunas poblaciones. Además, se consideró que si la eficacia, la seguridad y el balance de beneficios/daños de pembrolizumab no están definidos, no se podría sustentar la posibilidad de equidad. Adicionalmente, se</p>	<p>DIGEMID votó por la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios que valoraran este criterio. IETSI y CETS votaron por la opción de “probablemente reducida” debido a que probablemente aumente la desigualdad en el acceso.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	<p>consideró que la posible implementación de pembrolizumab resta presupuesto para atender otras necesidades, reduciendo la equidad. Se consideró, además, que la equidad es aplicable a varios grupos de personas, no solo para el grupo de la población de la pregunta PICO.</p>	
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé</p>	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de pembrolizumab en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente de S/. 291,027.28 versus el uso de mejor terapia de soporte disponible, valorándose el uso de recursos como COSTOS EXTENSOS por unanimidad.</p>	<p>Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos.</p>
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i> - Favorece al comparador</p>	<p>No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO, por unanimidad.</p>	

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 		

RESUMEN DE JUICIOS

Crterios	Juicio						
	Existe alternativa	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Necesidad clínica	Existe alternativa			No existe alternativa (necesidad no cubierta)			
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 e reducida	Probablemente e ningún impacto	Probablemente e 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 e favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente e favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN**RECOMENDACIÓN EN CONTRA****No se recomienda el uso****REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN****a. Recomendación formulada por los representantes de RENETSA:**

“En pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 2 líneas de quimioterapia basados en un régimen de platino, gemcitabina o bendamustina y quienes no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo previamente, no se recomienda el uso de pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte disponible”.

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes de RENETSA está basada en una votación unánime y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada.

b. Justificación

Los representantes de RENETSA basaron 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?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.

Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
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.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		