

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 26- 2024

Diciembre, 2024

Nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1.

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

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

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

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

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

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

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público 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

Josue Layme Ramos. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Stefanny Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

Stefanny Salvador Salvador. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

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

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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



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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1.** Elaborado por Josue Layme Ramos y Stefanny Huaman Camacho. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 26-2024.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	5
SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	10
I INTRODUCCIÓN	17
I.1 Cuadro clínico	17
I.2 Tecnología sanitaria	18
I.3 Justificación de la evaluación	21
II OBJETIVOS	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	21
III.1 Formulación de pregunta PICO	21
III.2 Graduación de los desenlaces	23
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 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	31
V RESULTADOS	32
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	32
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 33	
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	47
V.5 BALANCE DE EFECTOS	47
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	50
V.7 EQUIDAD	51
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	51
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	54
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	55
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	56
VIII CONCLUSIONES	57
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	59
X DECLARACIÓN DE INTERESES	60
XI FINANCIAMIENTO	60
XII REFERENCIAS	60
XIII ANEXOS	64

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
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
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
CRC	Carcinoma de Células Renales
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias



RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria
YLD	Years of healthy Life lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature mortality

MENSAJES CLAVE

- El presente informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- El carcinoma urotelial de tracto urinario alto (localizado en pelvis renal y/o uréter) representa del 5% al 10% de los casos de carcinoma urotelial, con una incidencia anual estimada en países occidentales de 2 casos por cada 100,000 habitantes. Respecto al pronóstico, el 18.2% de los pacientes con cáncer de pelvis renal y de riñón metastásicos sobreviven en un seguimiento de cinco años.
- El Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea al receptor de muerte programada 1 (PD-1) presente en la membrana de los linfocitos T, inhabilitando su posterior interacción con los ligandos de este receptor (PD-L1 y PD-L2). De esta manera, reactiva la respuesta inmunológica de reconocimiento y destrucción de las células tumorales.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: Adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1. **I**: Nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento **C**: Gemcitabina y cisplatino; **O**: Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y eventos adversos grados 3 y 4 (importante).
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en comparación con gemcitabina y cisplatino; fueron reportados por el subestudio del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III CHECKMATE 901, de etiqueta abierta. En el subestudio (n=608), 304 participantes fueron parte del grupo de intervención y 304 del grupo comparador.
- La evidencia sobre los efectos de nivolumab más gemcitabina y cisplatino seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en la sobrevida global es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). De igual manera, la evidencia sobre los efectos en el riesgo de eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 y 4 es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). Los efectos en la calidad de vida no

podieron ser evaluados debido a que la información reportada por el subestudio no permitió calcular las medidas de efecto apropiadas.

- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios, en cuyo caso fueron establecidos por votación a mano alzada y considerando la mayoría simple de votos. En resumen, los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: inciertos (“no lo sé”); efectos indeseables: inciertos (“no lo sé”); certeza global de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: inciertos (“no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; impacto en la equidad: desconocido (“no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, en base a los criterios valorados, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento, como tratamiento en adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1 (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja**).

RESUMEN EJECUTIVO**INTRODUCCIÓN****Cuadro clínico**

El carcinoma urotelial es la segunda neoplasia maligna urológica más común en países desarrollados. Esta neoplasia puede localizarse en el tracto urinario superior, como la pelvis renal o el uréter, y/o en el tracto urinario inferior, como la vejiga o la uretra. Al respecto, el carcinoma urotelial de tracto urinario alto representa del 5% al 10% de los casos de carcinoma urotelial, con una incidencia anual estimada en países occidentales de 2 casos por cada 100,000 habitantes.

Los pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino; generalmente son tratados con gemcitabina y cisplatino como primera línea de tratamiento. Sin embargo, se ha propuesto la adición de inmunoterapias como nivolumab a este esquema terapéutico con el objetivo de mejorar la supervivencia de pacientes con esta condición.

Tecnología sanitaria

El Nivolumab u Opdivo® es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que pertenece a la clase de fármacos inmunoterápicos llamados inhibidores *checkpoint* inmunológicos, ya que bloquean los receptores de muerte programada 1 (PD-1). De esta forma, inhiben la vía PD-1/PD-L1, reactivando linfocitos T y aumentando la respuesta inmune antitumoral.

En Perú, el nivolumab cuenta con registro sanitario vigente a la fecha del presente informe (N° BE01028) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Opdivo®, como monoterapia para pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado. Sin embargo, la Agencia de Medicinas Europea (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), también aprueban su uso en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma urotelial metastásico o irresecable. Cabe resaltar que el nivolumab no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante Oficio N° 508-GRPR-ESSALUD-2024, 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 nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento 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 en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: *outcomes* o desenlaces) con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Además, se graduó la importancia de los desenlaces para la toma de decisiones con participación de dichos profesionales. Se revisó información sobre la patología de interés de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, y *The Cochrane Library* desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 24 de octubre 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 de las revisiones sistemáticas con el instrumento *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) y se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. 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, *por sus siglas en inglés*) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante enunciados 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, por sus siglas en alemán). Los umbrales permitieron diferenciar entre las siguientes magnitudes de efecto: “efecto nulo”, “pequeño”, “moderado”, y “grande”, siempre que la certeza de evidencia para un desenlace sea al menos “baja”.

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 la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la menor certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para la toma de decisiones acorde a lo propuesto por la metodología GRADE.

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 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) para pacientes

con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 06 de noviembre 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. Se plantearon seis variantes clínicas según la localización de la metástasis y la tasa de filtración glomerular.

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 consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) 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), y 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 06 de noviembre de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante, 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), Institución Administradora de Fondos de

Aseguramiento en Salud (IAFAS) Seguro Integral de Salud (SIS), Seguro Social del Perú (ESSALUD) y Fondo de Aseguramiento en salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL). El equipo metodológico de INS/CETS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** Adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1. **I:** Nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento **C:** Gemcitabina y cisplatino; **O:** Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y eventos adversos grados 3 y 4 (importante).

Necesidad clínica: Se dispone de gemcitabina y cisplatino en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), un régimen recomendado por guías de práctica clínica internacionales para el manejo de este grupo de pacientes. Por ello, el grupo de trabajo valoró por unanimidad este criterio como que “**existe alternativa**”.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento procede del ECA denominado CHECKMATE 901, el cual reportó información para los desenlaces críticos de interés, a excepción del desenlace calidad de vida, para el cual los resultados reportados no permitieron calcular las medidas de asociación adecuadas para analizar este desenlace.

Se encontró que los efectos en la sobrevida (efectos deseables) al brindar nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en lugar de gemcitabina y cisplatino son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables son “**inciertos (no lo sé)**”.

En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en lugar de gemcitabina y cisplatino son inciertos (certeza de la evidencia muy baja) lo que impide determinar la magnitud del efecto. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos indeseables son “**inciertos (no lo sé)**”.

Certeza de la evidencia: Según el documento técnico, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. Caso contrario, la certeza global será la que se repita entre todos los desenlaces. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada **“muy baja”**.

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como “desconocidos”, los daños como “desconocidos” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que el balance de efectos es **“inciertos (no lo sé)”**.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría, a nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento como una **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

Equidad: No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud del uso de de nivolumab más gemcitabina y cisplatino seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en comparación a gemcitabina más cisplatino en adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1. Los medicamentos en grupo de intervención y comparador se administran por vía endovenosa, iniciando con una fase de combinación seguida de una fase de mantenimiento, solamente en el grupo de intervención. Esto podría condicionar a que ambos grupos de pacientes asistan con mayor frecuencia a los centro de salud o permanezcan hospitalizados por más tiempo para acceder y/o continuar con el tratamiento. En este sentido, el grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que el impacto de la tecnología sanitaria en la equidad en salud **“se desconoce (no lo sé)”**.

Recursos necesarios (costos): El nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento son considerados productos farmacéuticos de alto costo. El estudio de costos reportó que el uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en lugar de gemcitabina y cisplatino en adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino genera un incremento anual

en los costos por paciente de 332 052.69 soles en la variante evaluada de menor precio. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento genera **“costos extensos”**.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate. Los representantes del grupo de trabajo consideraron que no existen estudios para responder a este criterio. Es decir, el juicio se determinó como **“ningún estudio incluido”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1; no se recomienda el uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos deseables (beneficios) como los efectos indeseables (daños) son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos son extensos, es una tecnología no innovadora y se desconoce el impacto de la equidad en salud. Dos miembros del grupo de trabajo recomendaron la TS debido a que sus valorizaciones de criterios como efectos deseables, balance de efectos, nivel de innovación, equidad y/o costo-efectividad fueron a favor de la intervención en diferentes grados.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	En adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1, la magnitud de los beneficios y daños de brindar nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia en lugar de gemcitabina y cisplatino fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos y esta fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	La recomendación fue emitida considerando los efectos de los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos al contexto nacional o regional.

PALABRAS CLAVES: Nivolumab, Gemcitabina, Cisplatino, Evaluación de la Tecnología Biomédica, Carcinoma urotelial, Tracto urinario alto.

I INTRODUCCIÓN

I.1 CUADRO CLÍNICO

El carcinoma urotelial es la segunda neoplasia maligna urológica más común en países desarrollados. Esta neoplasia puede localizarse en el tracto urinario superior o alto (pelvis renal o el uréter), y/o en el tracto urinario inferior (vejiga o la uretra) (1, 2). El carcinoma urotelial de tracto urinario bajo, específicamente en vejiga, constituye la mayoría de los casos de esta neoplasia, mientras que su localización en el tracto urinario superior representa entre el 5 % al 10 % de los casos. En adición, la incidencia anual del tracto urinario superior es de 2 casos por cada 100,000 habitantes en países occidentales (3), y se ha incrementado en las últimas décadas (2, 4). Entre los carcinomas uroteliales de tracto urinario alto, aquellos ubicados solo en la pelvis renal son dos veces frecuentes en comparación a aquellos que se ubican solo en uréteres y a aquellos tumores multifocales (5).

Respecto a la frecuencia de presentación, el carcinoma urotelial de tracto urinario alto se manifiesta principalmente en personas de 70 a 90 años, y predominantemente en varones (6). El carcinoma urotelial del tracto urinario superior suele ser más agresivo que el del tracto urinario inferior, ya que el 60 % de los casos se diagnostica en etapa invasiva, en comparación con el 15 % al 25 % de los casos invasivos en el tracto urinario inferior (7).

Según el programa de resultados finales, epidemiología y vigilancia (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, la sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario alto con extensión regional es del 75.1%, diferenciándose de 18.2% de sobrevida a 5 años cuando existe metástasis a distancia (8). Adicionalmente, según los análisis de sobrevida global realizados por Zecong Ma et. al., se observó una mejora en el pronóstico de supervivencia a 5 años en aquellos pacientes con carcinoma urotelial en estado clínico III desde 2004 al 2014, lo cual no ocurrió en aquellos con estadio metastásico (9).

No se reportan datos específicos sobre carga de enfermedad del carcinoma urotelial de tracto superior, en fuentes como Organización Mundial de la Salud (OMS), Observatorio de Cáncer Global (GCO) (10) e *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) (11). Sin embargo, Huang et. al. publicaron recientemente que para el año 2022, el número global de casos reportados de cáncer ureteral fue de 23 353 con una tasa de incidencia estandarizada para la edad de 22.3 por cada 10 000 000 personas. Así mismo, observaron que la tasa de incidencia global estandarizada para la edad del cáncer

ureteral en varones fue de 28.3 por cada 10 000 000 personas (13 600 casos) y de 17.2 por cada 10 000 000 (9 753 casos) en mujeres (12).

El objetivo del tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico es brindar una terapia eficaz y segura que maximice la sobrevida y mejore su calidad de vida. A nivel internacional, las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan el uso de terapias sistémicas como opciones de tratamiento para estos pacientes, dando énfasis a la combinación de inmunoterapia y quimioterapia. Entre el grupo de inmunoterápicos para pacientes con carcinoma urotelial metastásico, se encuentran los inhibidores de receptores muerte programada 1 o PD-1 (p.ej. nivolumab), los cuales se encuentran indicados para melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales entre otros (13). Por otro lado, entre el grupo de quimioterápicos, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) dispone de gemcitabina y cisplatino como opción de tratamiento para los pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario superior metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino (14).

Se ha propuesto que la adición de inmunoterapias a los esquemas quimioterapéuticos podría mejorar la supervivencia de estos pacientes. Por ello, la presente evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) evaluará la combinación de nivolumab con gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en comparación al esquema quimioterapéutico de gemcitabina y cisplatino.

I.2 TECNOLOGÍA SANITARIA

El nivolumab u Opdivo® es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que pertenece a la clase de fármacos inmunoterápicos denominados inhibidores checkpoint inmunológicos, ya que bloquean, con alta especificidad y afinidad, los receptores de muerte programada 1 (PD-1) presentes en la membrana de linfocitos T. Consecuentemente, la vía PD-1/PD-L1,PD-L2 resulta inhabilitada, reactivando la respuesta inmunológica de reconocimiento y destrucción de células tumorales (15).

El nivolumab recibió aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2014, para el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, entre otros (16). Sin embargo, el 6 de marzo del 2024, FDA aprobó su uso en combinación con gemcitabina y cisplatino como primera línea de tratamiento para pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial metastásico o irresecable basándose a los resultados de CHECKMATE 901 (17).

En el Perú, el nivolumab cuenta con registro sanitario vigente a la fecha (N° BE01028) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Opdivo®, actualmente, se encuentra aprobado solo como monoterapia para paciente con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado (18). Sin embargo, la Agencia de Medicinas Europea (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), presentan la indicación de uso de nivolumab en combinación con gemcitabina y cisplatino como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma urotelial metastásico o irresecable (13, 16). El nivolumab no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según la RM N.º 633-2023-MINSA a la fecha (14).

La dosis de nivolumab en combinación con gemcitabina y cisplatino, aprobado e inscrita en las ficha técnicas de EMA y FDA (13, 16), es: nivolumab 360 mg administrado endovenoso por 30 minutos en combinación con cisplatino y gemcitabina en el mismo día cada 3 semanas hasta 6 ciclos. Seguidamente de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas por 30 minutos como monoterapia de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento con nivolumab se recomienda hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses desde la primera dosis.

Según la ficha técnica de EMA y FDA (13, 16), el tratamiento con Opdivo®, bajo forma de monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos, deberían ser continuados hasta observar beneficio clínico o hasta que el tratamiento no sea tolerado más por los pacientes (y hasta duración máxima de terapia si se encontrara especificado en la indicación). No se recomienda la reducción de la dosis de Opdivo® como monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos. El aplazamiento o discontinuidad de las dosis podrían ser requeridas basados en la severidad, tipo de reacciones adversas y tolerabilidad de los pacientes. La discontinuidad permanente de nivolumab debería ser por evento adverso grado 4 o grado 3 recurrente, o en eventos adversos grado 2 o 3 a pesar de manejo correspondiente.

Al brindar los anticuerpos bloqueadores de PD-1 es importante identificar y tratar de forma oportuna las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunológica. Como consecuencia del mecanismo de acción de este grupo de medicamentos, la inhibición del sistema inmunológico es removida y potencialmente se rompe la tolerancia periférica e induce reacciones adversas mediadas inmunológicamente. En este sentido, se deben detectar los síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de estas reacciones adversas. En caso se sospeche de alguna reacción adversa mediada

inmunológicamente, se debe realizar análisis correspondientes para descartar etiologías no inflamatorias como infecciosas o tumorales (16).

El nivolumab puede producir eventos adversos mediados por el sistema inmune que pueden llegar a ser severas y fatales; como neumonitis mediada inmunológicamente, colitis mediada inmunológicamente, hepatitis mediada inmunológicamente, hepatotoxicidad, endocrinopatías mediadas inmunológicamente, miocarditis mediada inmunológicamente, reacciones dermatológicas mediadas inmunológicamente, nefritis mediada inmunológicamente, disfunción renal entre otros. A pesar de que estas reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos monoclonales, también pueden manifestarse después de su discontinuación (13, 16, 19).

Tabla 1. Costo anual por paciente de nivolumab en el Perú para carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Opdivo® (Nivolumab) 10mL 10mg/mL inyectable	5505.45	Fase de combinación: Nivolumab 360mg cada 3 semanas por vía endovenosa hasta máximo 6 ciclos Fase de mantenimiento: Nivolumab en monoterapia 480 mg cada 4 semanas hasta máximo 24 meses	60	330 327.00
Opdivo® (Nivolumab) 4mL 10mg/mL inyectable	2202.18	Fase de combinación: Nivolumab 360mg cada 3 semanas por vía endovenosa hasta máximo 6 ciclos Fase de mantenimiento: Nivolumab en monoterapia 480 mg cada 4 semanas hasta máximo 24 meses	150	330 327.00

*El precio fue obtenido del Sistema Nacional del Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (CONOSCE) con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3AAdatosabiertosadjudicaciones.html/content?userid=public&password=key>

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de nivolumab aprobado por *European Medicines Agency* (EMA) y *Food and Drug Administration*(FDA).

I.3 JUSTIFICACIÓN DE LA EVALUACIÓN

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante Oficio N° 508-GRPR-ESSALUD-2024, 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 (20).

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 nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 FORMULACIÓN DE PREGUNTA PICO

La pregunta PICO (**P**: población, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: *outcomes* o desenlaces) inicial formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del HNERM.

Población	Paciente adulto con diagnóstico de carcinoma urotelial de vías urinarias, EC II a III patológicos (operados). ECOG 0-1.
Intervención	Nivolumab 240 mg cada 15 días
Comparador	Mejor cuidado de soporte
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión

	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad • Eventos adversos
--	---

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 críticos (*core outcome set*) e importantes que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la condición presentada. Además, se planificó realizar una entrevista por llamada telefónica con una representante de los pacientes con esta condición, de la cual se disponía de información relevante para el contacto inicial en el OFICIO N°508-GRPR-ESSALUD-2024.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología solicitante y el equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En la reunión se decidió especificar la población, ya que la paciente había progresado en estadio clínico y la localización tumoral inicial presentaba un pronóstico diferente a otras localizaciones de las vías urinarias o tracto urinario. En base a la revisión actualizada de la literatura 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	Adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino* como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1.
Intervención	Nivolumab + gemcitabina + cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento**
Comparador	Gemcitabina*** + cisplatino****
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"> • Eventos adversos grado 3 y 4

* Criterios de elegibilidad a platino para tratamiento sistémico de carcinoma urotelial según la guía de carcinoma urotelial del tracto urinario alto de la Asociación Europea de Urología (EAU).

**Según la agencia de medicina europea (EMA), Nivolumab (OPDIVO) tiene la siguiente recomendación como primera línea de tratamiento para carcinoma urotelial metastásico o irreseccable: 360mg de Nivolumab administrado endovenoso por 30 minutos en combinación con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas hasta 6 ciclos seguido de

Nivolumab como monoterapia administrada endovenosa en dosis de 480 mg cada 4 semanas por 30 minutos. Tratamiento con Nivolumab es recomendado hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

***Según la ficha técnica EE00674: Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1,000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (1, 8 y 15) de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

****Según ficha técnica EE01290: Si cisplatino se usa en quimioterapia de combinación, la dosis de cisplatino debe ser reducida. Una dosis habitual es de 20mg/m² o más, una vez cada 3 a 4 semanas. La solución de cisplatino preparada según las indicaciones de la ficha técnica debe administrarse por perfusión intravenosa durante un periodo de 6 a 8 horas. Debe mantenerse una hidratación suficiente de 2 a 12 horas antes de la administración y hasta un mínimo de 6 horas después de la administración de cisplatino. Se realiza por perfusión intravenosa en la siguiente solución: solución de cloruro de sodio al 0.9%.

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 (21). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

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 grado 3 y 4	Importante

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 nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1, se construyó una estrategia de búsqueda en las

bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Elsevier) y *The Cochrane Library* (CDSR) que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 24 de octubre del 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 24 de octubre del 2024. Asimismo, se realizó una búsqueda a través de la plataforma del *clinicaltrials.gov* el 24 de octubre del 2024.

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 aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, 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 de forma independiente 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 según el manuscrito disponible provisto por los autores y revista.

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 correspondiente a “Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

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 (22), y *Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane (23) junto con el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones versión 6.5, 2024 (24) para la evaluación de ECA.

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. Para 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 (25) y verificada por la revisora metodológica. 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.

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 los enunciados para comunicar la certeza de los resultados se expresaron según lo propuesto por el grupo GRADE (26).

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 determinó 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 los enunciados 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 enunciados
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. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i>
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.

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

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (27). Se estableció que la magnitud de los efectos deseables e indeseables se evaluará únicamente si la certeza de la evidencia, medida por la metodología GRADE, es al menos “baja”.

Cada umbral se definió en base a las características del desenlace que se evaluó: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes. Asimismo, se consideró la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante. Finalmente, se consideró el nivel de la certeza de evidencia (muy baja, baja, moderada y alta). 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 características mencionada, se ha establecido diferentes umbrales para cuantificar la magnitud del efecto. Un mayor detalle de los umbrales establecidos por IQWiG (27), se visualiza en el **Anexo 1b**.

IV.2 VALOR O IMPORTANCIA RELATIVA DE LOS DESENLACES POR PARTE DE LA POBLACIÓN DE INTERÉS

Para determinar 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 24 de octubre del 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.

IV.3 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1; se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) 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:

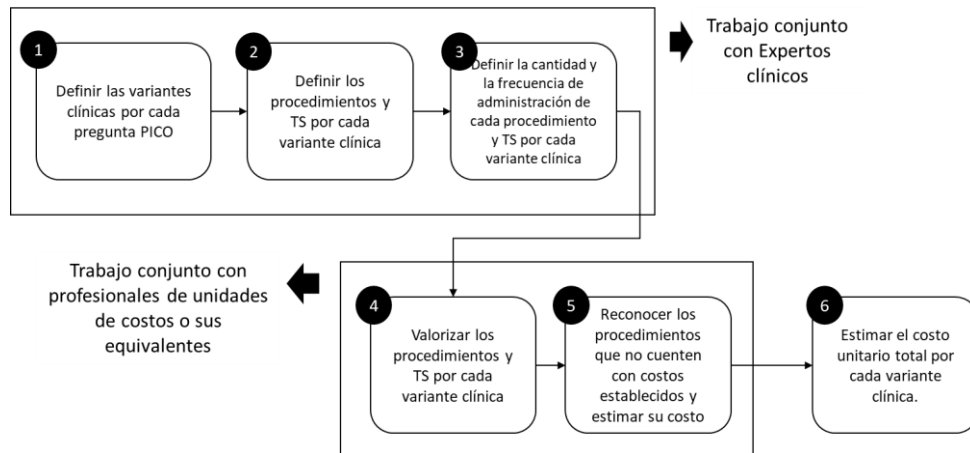
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo 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 e INEN 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 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.
- **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, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

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.



IV.4 COSTO-EFECTIVIDAD

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, 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).

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para carcinoma urotelial de tracto urinario alto desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 6 de noviembre de 2024.

Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con 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 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) (28), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”), y revisión de guías referentes internacionales y nacionales actualizadas.

Para la evaluación de la necesidad clínica de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (14). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) de *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2024 (29), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 5) 2024 (30) y *European Association of Urology* (EAU) 2024 (2) con el objetivo de determinar si la alternativa actualmente disponibles en PNUME eran considerada opción de tratamiento para los pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para carcinoma urotelial de tracto urinario alto desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda 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 6 de noviembre de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

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

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS-EMC se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 11 de noviembre del 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS, el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Integral de Salud (SIS), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (EsSalud) y del Fondo de Aseguramiento en salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento recibe gemcitabina más cisplatino.

Las guías de práctica clínica de *European Society for Medical Oncology (ESMO) 2024 (29)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN, versión 5) 2024 (30)* y *European Association of Urology (EAU) 2024 (2)* sobre la base de los resultados del ensayo aleatorizado de fase III CHECKMATE 901 (NCT03036098) (31) han recomendado la terapia combinada de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino; como tratamiento de primera línea cuando Enfortumab vedotin - pembrolizumab no esté disponible o contraindicado. Es importante mencionar, que Enfortumab vedotin – pembrolizumab no se encuentran incorporados en el petitorio y listados aprobados nacionales. Así mismo, dichas guías consideran gemcitabina y cisplatino como régimen de tratamiento alternativo para esta población.

En Perú, no se dispone de una guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico. El documento más cercano a este fin es la guía de práctica clínica de “Neoplasia maligna de vejiga urinaria” realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el año 2013 (32), la cual recomienda la combinación de gemcitabina y cisplatino (como línea estándar de tratamiento) juntamente con la adición o no de radioterapia en pacientes con enfermedad metastásica.

En base a la información debatida, se realizó una ronda de votación y por unanimidad todos los miembros del grupo de trabajo consideraron que sí existe alternativa para esta población, por lo que hay una necesidad clínica cubierta.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 685 artículos procedentes de 3 bases de datos y 7 estudios identificados de la plataforma *clinicaltrials.gov*, de los cuales 17 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 17 artículos, 1 de ellos fue incluido como cuerpo de evidencia (1 artículo) por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Este artículo corresponde a los resultados del subestudio del ensayo controlado aleatorizado fase III denominado CHECKMATE 901 (31). El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

CHECKMATE 901

CHECKMATE 901 (31) es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, de etiqueta abierta, multicéntrico que se desarrolló en 135 centros de 30 países (Estados Unidos, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, China, República checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Japón, República de Corea, México, Países Bajos, Noruega, Perú, Polonia, Rumania, Federación rusa, Singapur, España, Suecia, Suiza, Taiwán y Turquía), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab más quimioterapia basada en cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento para pacientes adultos con carcinoma urotelial metastásico o irreseccable localmente sin tratamiento previo. Este estudio está registrado en el *ClinicalTrials.gov* (NCT03036098) (33).

El ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 901 comprende un subestudio, el cual corresponde con la pregunta PICO ajustada para la evaluación de la tecnología sanitaria. Así mismo, el estudio primario del ensayo aún se encuentra en curso y utiliza una intervención diferente al interés de la presente evaluación. El periodo de reclutamiento de los pacientes inició el 30 de enero de 2018 hasta el 28 de setiembre de 2022. Se seleccionaron 608 pacientes con misma cantidad de participantes para los grupos de intervención y comparador: 304 pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a nivolumab más gemcitabina y cisplatino seguido de nivolumab como mantenimiento, y 304 pacientes al grupo que recibió gemcitabina y cisplatino.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 al grupo de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, y al grupo comparador utilizando una tecnología de respuesta de voz interactiva o *Interactive Response Technology (IRT)*. Antes que inicie el ensayo, cada participante recibió información de acceso y orientación sobre el sistema de aleatorización. La asignación y la implementación se gestionaron mediante un sistema interactivo de respuesta de voz. Los pacientes y los investigadores no estarían cegados al momento de la asignación aleatoria del tratamiento debido a la naturaleza de etiqueta abierta del ensayo clínico aleatorizado.

El régimen de tratamiento consistió en una primera fase de combinación administrada por perfusión endovenosa hasta un máximo de 6 ciclos cada 3 semanas, seguido de una segunda fase de monoterapia en el grupo de intervención. El grupo de intervención recibió por ciclo 360 mg de nivolumab en el día 1, gemcitabina 1000mg/m² en los días 1 y 8, y cisplatino 70 mg/m² en el día 1. La fase combinación fue administrada por perfusión endovenosa cada 3 semanas hasta un máximo de 6 ciclos, seguido de la fase monoterapia de mantenimiento de 480 mg de nivolumab cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad, retiro con consentimiento, efectos tóxicos inaceptables, o hasta máximo 24 meses. El grupo control recibió gemcitabina 1000 mg/m² en los días 1 y 8, y cisplatino 70 mg/m² en el día 1 cada 3 semanas por perfusión endovenosa hasta máximo 6 ciclos. No se permitieron reducción en las dosis preespecificadas de nivolumab en el protocolo del ensayo (34). Según el protocolo del ensayo, aplazar las dosis de nivolumab, gemcitabina y cisplatino estuvo permitido con evaluaciones tumorales para todos los participantes hasta que el tratamiento fuese retomado. Reducciones en la dosis de gemcitabina y cisplatino sí fueron permitidas de acuerdo con el protocolo del ensayo. Pacientes que discontinuaron el uso de solamente cisplatino pudieron ser cambiados al esquema de gemcitabina-carboplatino hasta completar un máximo de 6 ciclos de quimioterapia en total. El motivo principal de

reemplazo de cisplatino fue deterioro de la función renal expresado en la tasa de filtración glomerular, probablemente resultado de nefrectomías previas o toxicidad incrementada de la quimioterapia.

El ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 901 (31) incluyó a pacientes que tenían 18 años o más con confirmación histológica de carcinoma urotelial metastásico o irresecable que involucra pelvis renal, uréter, vejiga o uretra. De la misma forma, se incluyeron pacientes que tuvieron enfermedad medible de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST por sus siglas) versión 1.1 y aquellos pacientes con puntaje de estado de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1. Los participantes debieron contar con biopsia tumoral del sitio primario tumoral o del sitio metastásico, y presentar elegibilidad a recibir quimioterapia basada en cisplatino, lo cual implica posee función renal adecuada (tasa de filtración glomerular mayor o igual a 60mL por minuto).

Como criterio de exclusión se estableció que los pacientes no debían haber recibido quimioterapia sistémica previa para carcinoma urotelial metastásico o irresecable; con la excepción de radioterapia, terapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino y con recurrencia 12 meses o más después de completar dicha terapia. Así mismo, se incluyeron pacientes que recibieron terapia intravesical previa completada al menos 4 semanas antes del comienzo del tratamiento del ensayo.

Los desenlaces de valoración primarios fueron sobrevida global y sobrevida libre de progresión evaluados por un revisor central independiente cegado (revisor central). Los desenlaces de valoración secundarios fueron la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con expresión tumoral PD-L1 de 1% o más, evaluado por un revisor central independiente central (revisor central). Adicionalmente, la evaluación de calidad de vida relacionada a la salud fue evaluado como desenlace secundario siguiendo el cuestionario de calidad de vida Core 30 de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC QLQ-C30). Finalmente, los desenlaces de valoración exploratorios fueron la respuesta objetiva a tratamiento el cual fue evaluado por revisor central independiente cegado; y seguridad.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 y 4. No se consideró la información presentada en el desenlace de calidad de vida, debido a que el estudio no brindó resultados necesarios para análisis de promedios y

desviaciones estándares de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de intervención y comparador al final del seguimiento.

La sobrevida global se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Los eventos adversos (serios y de grado 3 y 4) se monitorearon durante todo el ensayo y se clasificaron de acuerdo con los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE versión 4.0) (35).

Es importante resaltar que el manuscrito no reporta textualmente el término *eventos adversos serios*; sin embargo, siguiendo las definiciones provistas en el protocolo del ensayo clínico CHECKMATE 901 para eventos adversos grados 3, 4 y 5, estos corresponderían a los eventos adversos serios ya que requieren hospitalización o causan prolongación de la hospitalización existente, amenazan la vida (definido como un evento en el que el participante presenta riesgo de muerte al momento del evento) y aquellos que resultan en muerte, respectivamente.

Según el estudio, los eventos adversos se evaluaron continuamente en visitas durante la administración de tratamiento a los pacientes y visitas de seguimiento rutinario. Se incluyó evaluación de eventos adversos inmunológicamente mediados, definidos como eventos adversos consistentes con mecanismos mediados inmunológicamente y cuyo componente han sido descartados que sean de causa no inflamatoria como infecciosa o tumoral, y por lo cual medicación moduladora inmunológica se ha iniciado. En el manuscrito, los autores presentan eventos adversos reportados por al menos 10% de los pacientes en los grupos de intervención o comparador entre la primera dosis de la medicación del ensayo y 30 días después de terminar el periodo de tratamiento. La determinación de la relación del evento adverso con el tratamiento del ensayo fue realizada por los investigadores. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

	CHECKMATE - 901
Registro	NCT03036098
Diseño / fase	ECA Fase III de etiqueta abierta. Subestudio: Nivolumab más gemcitabina-cisplatino (combinación Nivolumab) vs. gemcitabina-cisplatino. Estudio primario (en desarrollo): Nivolumab + Ipilimumab vs. quimioterapia basada en platino. Tanto el estudio primario como el subestudio tienen determinación separada de poder estadístico.
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (135 centros en 30 países: Estados Unidos, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, China, República checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Japón, República de Corea, México, Países Bajos, Noruega, Perú, Polonia, Rumanía, Federación rusa, Singapur, España, Suecia, Suiza, Taiwán y Turquía) Enrolamiento → desde 30 de enero de 2018 hasta 28 de setiembre 2022. Se inscribieron 608 pacientes.
Participantes	<p>Total de pacientes aleatorizados: n=608</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes de por lo menos 18 años de edad con confirmación histológica de carcinoma urotelial metastásico o irresecable que involucra pelvis renal, ureter, vejiga o uretra. ▪ Pacientes tuvieron enfermedad medible de acuerdo a RECIST versión 1.1 y un score ECOG de 0 o 1, de una escala de 5 puntos, con número altos reflejando discapacidad mayor. ▪ Todos los pacientes debieron poseer biopsia tumoral del sitio primario o del sitio metastásico. ▪ Presentar elegibilidad a recibir terapia basada en cisplatino, lo cual incluye función renal adecuada (tasa de filtración glomerular mayor o igual a 60 mL por minuto). ▪ En pacientes que recibieron terapia intravesical previa, esta debió ser completada al menos 4 semanas antes del comienzo del tratamiento del ensayo clínico. ▪ En pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa, radioterapia, o quimioterapia adyuvante basada en platino, esta debió presentar recurrencia 12 meses o más después de completar la terapia. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quimioterapia sistémica previa para carcinoma urotelial metastásico o irresecable. <p><u>Grupo Nivolumab más gemcitabina-cisplatino n=304:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad: 65 [32-86] años Distribución: <ul style="list-style-type: none"> ○ <65 años: 150/304 (49.3%) ○ ≥ 65 años: 154/304 (50.7%) ▪ Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Masculino: 236/304 (77.6%) ○ Femenino: 68/304 (22.4%) ▪ Región geográfica: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estados Unidos: 19/304 (6.2%) ○ Europa: 134/304 (44.1%) ○ Asia: 72/304 (23.7%) ○ Otros países: 79/304 (26%) ▪ Puntaje ECOG: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0: 162/304 (53.3%)

CHECKMATE - 901	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 1: 140/304 (46.1%) ○ >1: 2/304 (0.7%) ▪ Localización al diagnóstico inicial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vejiga urinaria: 235/304 (77.3%) ○ Pelvis renal: 33/304 (10.9%) ○ Otros: 36/304 (11.8%) ▪ Estadío de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> ○ Metastásico: 261/304 (85.9%) ○ Irresecable localmente o no metastásico: 41/304 (13.5%) ○ No reportado: 2/304 (0.7%) <p><u>Grupo comparador con Gemcitabina-Cisplatino n=304:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad: 65 [35-85] años Distribución: <ul style="list-style-type: none"> ○ <65 años: 148/304 (48.7%) ○ ≥ 65 años: 156/304 (51.3%) ▪ Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Masculino: 234/304 (77.0%) ○ Femenino: 70/304 (23.0%) ▪ Región geográfica: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estados Unidos: 21/304 (6.9%) ○ Europa: 142/304 (46.7%) ○ Asia: 61/304 (20.1%) ○ Otros países: 80/304 (26.3%) ▪ Puntaje ECOG: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0: 162/304 (53.3%) ○ 1: 142/304 (46.7%) ○ >1: 0/304 (0%) ▪ Tipo de tumor al diagnóstico inicial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vejiga urinaria: 219/304 (72%) ○ Pelvis renal: 44/304 (14.5%) ○ Otros: 41/304 (13.5%) ▪ Estadío de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> ○ Metastásico: 269/304 (88.5%) ○ Irresecable localmente o no metastásico: 33/304 (10.9%) ○ No reportado: 2/304 (0.7%)
Intervención del subestudio	<ul style="list-style-type: none"> • 360mg de Nivolumab en perfusión endovenosa en combinación con gemcitabina-cisplatino cada 3 semanas hasta 6 ciclos, seguido de 480 mg de Nivolumab cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad, efectos tóxicos inaceptables, retiro con consentimiento, o hasta máximo 2 años. • No se permitió reducciones a las dosis preespecificadas de Nivolumab.
Comparador del subestudio	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabina-Cisplatino solamente cada 3 semanas hasta 6 ciclos. • Reducciones de las dosis de gemcitabina-cisplatino fueron permitidas de acuerdo al protocolo del ensayo.
Desenlaces reportados	<p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global <p>Desenlaces secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida <p>Desenlaces exploratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad
Financiamiento	Bristol-Myers Squibb y Ono Pharmaceutical

Abreviaturas empleadas: **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*

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

La evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace mediante la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane (23, 24) y la certeza de la evidencia de dichos resultados se determinó utilizando la metodología GRADE. Adicionalmente, se utilizó la metodología del *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (27) para la determinación de los umbrales de relevancia clínica a partir de los cuales se establecieron las magnitudes de efectos siempre que la certeza de evidencia fuera al menos “baja”.

En relación al desenlace de sobrevida global, se consideró la evidencia de la última evaluación del subestudio del ECA CHECKMATE 901 de Van Der Heijden et al., 2023 (31), para la cual la certeza de la evidencia fue muy baja. Esto debido a que se disminuyó cuatro niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión, evidencia indirecta y riesgo de sesgo.

Inicialmente, se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por el criterio de imprecisión, debido a que el intervalo de confianza para el estimado puntual reportado para mortalidad (sobrevida global) cruzó dos umbrales relevancia clínica 0.85 y 0.95, establecidos por la metodología IQWiG.

Seguidamente, se decidió disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta, ya que la población del ensayo incluyó pacientes con carcinoma urotelial de diferentes localizaciones siendo el cáncer de vejiga el de mayor representación con más de 70% de pacientes en el grupo de intervención y comparador. Considerando que la población de interés son los pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario alto según la pregunta PICO ajustada, el estudio no presenta un análisis de sobrevida global por subgrupo de localización.

Finalmente considerando el riesgo de sesgo, el ensayo clínico aleatorizado fase III CHECKMATE 901 presentó limitaciones serias por sesgo de realización y sesgo de notificación. Sobrevida global es un desenlace objetivo que usualmente no se ve afectado por el cegamiento del personal o de los evaluadores; sin embargo, se decidió penalizar por sesgo realización considerando que el personal conocía el tratamiento asignado a cada grupo lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención

hayan podido recibir cuidados adicionales y así evitar desenlaces fatales. En este sentido, el protocolo informa que los pacientes podrían recibir terapias adicionales como parte del estándar de tratamiento para determinados diagnósticos, y el manuscrito no especifica la cantidad y el grupo al que pertenecieron los beneficiarios de dichas terapias agregadas. Adicionalmente, el subestudio evaluado presentó sesgo de notificación o reporte selectivo de resultados, debido a que la pregunta PICO ajustada para el análisis de la tecnología sanitaria se relacionaba con el subestudio del ensayo CHECKMATE 901, para lo cual no se dispone de un protocolo detallado e información específica para realizar evaluación del planeamiento de los desenlaces y como fueron reportados finalmente.

En relación con los eventos adversos serios, la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que se disminuyó cuatro niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión, evidencia indirecta y riesgo de sesgo. Se decidió disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza para la medida de efecto puntual (calculada por el equipo metodológico en base a datos brindados en el manuscrito del ensayo), cruza los umbrales de significancia clínica de 0.75 y 0.90 establecidos por la metodología IQWiG para desenlace críticos. Asimismo, se penalizó un nivel de evidencia por evidencia indirecta, la justificación es similar a la utilizada en la evaluación de certeza de evidencia para sobrevida global. El estudio no presentó análisis por subgrupo de localización de carcinoma urotelial, ya que los resultados corresponden al conjunto de diferentes localizaciones como vejiga urinaria, pelvis renal, uréteres y uretra.

Finalmente considerando el riesgo de sesgo, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones en varios criterios como sesgo de realización, sesgo de detección y sesgo de notificación. Se detectó sesgo de realización, debido a que la determinación de los eventos adversos serios relacionados al tratamiento fue realizada por los investigadores quienes conocían la asignación del tratamiento entre los grupos de estudio por ser un estudio de etiqueta abierta, esto podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención hayan podido recibir cuidados adicionales. Así mismo, se identificó sesgo de detección, ya que, a diferencia de la evaluación de desenlaces primarios, el manuscrito no especifica que la valoración de los desenlaces de seguridad fue realizada por un revisor independiente cegado. Adicionalmente, se consideró sesgo de notificación selectiva de resultados, debido a que el total de población a evaluar para el desenlace de eventos adversos serios no corresponde al total de población de estudio. Existe 5.3% (n=16) de la población del grupo de

comparador que no ha sido considerada en el reporte y análisis de eventos adversos serios. Nuevamente se resalta que no se dispone de un protocolo detallado del subestudio del ECA para contrastar entre lo planificado por los investigadores para el desenlace de seguridad y los resultados presentados en el manuscrito.

En relación con los eventos adversos grados 3 y 4, la certeza de la evidencia fue determinada como muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta y un nivel de certeza por riesgo de sesgo. Con respecto a imprecisión, el intervalo de confianza para el estimado puntual de efecto, calculado por el equipo metodológico en base a los datos presentados en el estudio, cruza dos umbrales de significancia clínica 0.80 y 0.90 establecido por la metodología IQWiG para desenlaces importantes. Por otra parte, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que la población del ensayo clínico involucra pacientes con carcinoma urotelial en distintas localizaciones incluyendo a la población de interés, no obstante, no presenta análisis por subgrupo de localización para el desenlace de eventos adversos grados 3 y 4. Finalmente, se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo por existir limitaciones en criterios como sesgo de realización, sesgo de notificación y sesgo de detección. La justificación para la decisión es similar a la usada para los eventos adversos serios. Se identificó sesgo de realización, debido a que los investigadores y los pacientes conocían el tratamiento que se les había asignado, esto podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes hayan podido recibir terapias adicionales de acuerdo con el protocolo. Además, que se identificó sesgo de notificación selectiva de resultados ya que el total de población utilizada para la evaluación de eventos adversos serios grados 3 y 4 no corresponden al total de población del ensayo. Existen 16 pacientes que representan el 5.3% de la población del grupo control, que no fue considerado en el análisis de desenlace de seguridad y no se menciona la justificación de ello.

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

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad publicados por Van Der Heijden et al., 2023 (30), con enfoque en los resultados del subestudio del ensayo clínico aleatorizado fase III de etiqueta abierta CHECKMATE 901. El equipo

metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos de las medidas relativas y el GRADEpro para calcular la diferencia absoluta.

Cabe resaltar que el estudio primario del ensayo clínico CHECKMATE 901 aún se encuentra en desarrollo, este último presenta como grupo de intervención a nivolumab más ipilimumab, seguido de nivolumab como monoterapia, y en el grupo comparador gemcitabina/cisplatino o gemcitabina/carboplatino (solo en pacientes inelegibles a cisplatino).

1. Sobrevida global con mediana de seguimiento de 33.6 meses

Para este desenlace, se consideró la evidencia con el mayor periodo de seguimiento reportado del estudio CHECKMATE 901 la cual tuvo una mediana de 33.6 meses con rango desde 7.4 a a 62.4 meses (31). En los pacientes, la probabilidad de sobrevida global con una mediana de seguimiento de 33.6 meses en el grupo que recibió nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como mantenimiento fue 43.4% (n=132/304) y en el grupo que recibió gemcitabina y cisplatino fue 36.5% (n=111/304); HR: 0.78 (IC 95%: 0.63 a 0.96, p=0.02).

La mediana de sobrevida global fue de 21.7 meses (95% CI, 18.6 a 26.4) en el grupo de intervención y de 18.9 meses (95% CI, 14.7 a 22.4) en el grupo comparador. El porcentaje de sobrevida global en el grupo de intervención fue de 70.2% a los 12 meses y de 46.9% a los 24 meses. En el grupo comparador, el porcentaje de sobrevida global fue de 62.7% a los 12 meses y de 40.7% a los 24 meses.

El estudio no reportó las incidencias de mortalidad, el grupo metodológico lo calculó a partir de las proporciones de sobrevida en cada grupo, la incidencia de mortalidad en el grupo que recibió nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como mantenimiento fue 56.6% (n=172/304) y en el grupo que recibió gemcitabina y cisplatino fue 63.5% (n=193/304); HR: 0.78 (IC 95%: 0.63 a 0.96, p=0.02).

La diferencia absoluta de la mortalidad entre el grupo que recibió nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia, versus el grupo que recibió gemcitabina y cisplatino fue de - 9.1 % con IC 95%: -16.5 % a -1.5 %.

En relación con la sobrevida global, se disminuyó cuatro niveles de certeza de evidencia por imprecisión, evidencia indirecta y riesgo de sesgo. En ese sentido, la evidencia es muy incierta (es decir, se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto y es muy probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio).

2. **Eventos adversos serios**

Si bien es cierto, el manuscrito no reporta textualmente el término *eventos adversos serios*, según las definiciones provistas en el protocolo del ensayo para eventos adversos; el equipo metodológico llegó a conclusión que los eventos adversos grados 3, 4 y 5 reportados en el manuscrito corresponden a los eventos adversos serios. Según el manuscrito, los datos evaluados para eventos adversos grados 3, 4 y 5 relacionados al tratamiento del ensayo fueron reportados entre la primera dosis del medicamento del ensayo y los 30 días posteriores al término del periodo de tratamiento.

La incidencia de eventos adversos serios fue 61.8% (188/304) en quienes recibieron nivolumab más gemcitabina y cisplatino seguido de nivolumab como monoterapia y 51.7% (149/288) en quienes recibieron gemcitabina y cisplatino. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.19 (IC 95 %: 1.03 a 1.37) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +9.8% (IC 95%: +1.6% a +19.1%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, esto debido a que se penalizó dos niveles de certeza por imprecisión, un nivel de certeza por evidencia indirecta y un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. En ese sentido, la evidencia es muy incierta (es decir, se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto y es muy probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio).

3. **Eventos adversos grado 3 y 4**

Cabe importante resaltar que los autores del manuscrito reportan resultados para eventos adversos grados 3, 4 y 5. Por dicho motivo, con el objetivo de realizar el análisis del desenlace de eventos adversos grados 3 y 4; el equipo metodológico no consideró a los eventos adversos grado 5 realizando una diferencia de los totales reportados en el manuscrito.

Según el artículo, los datos evaluados para eventos adversos grados 3 y 4 relacionados al tratamiento del ensayo, fueron reportados entre la primera dosis del medicamento del ensayo y los 30 días posteriores al término del periodo de tratamiento. La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue 61.5% (187/304) en quienes recibieron nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab

como monoterapia y 51.4% (148/288) en quienes recibieron gemcitabina y cisplatino (30). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.19 (IC 95 %: 1.03 a 1.38) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +9.8% (IC 95%: +1.5% a +19.5%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, esto debido a que se penalizó dos niveles de certeza por imprecisión, un nivel de certeza de evidencia indirecta y un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. En ese sentido, la evidencia es muy incierta (es decir, se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto y es muy probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio).

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

Población: Adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un contexto metastásico ECOG 0-1 Intervención: Nivolumab + Gemcitabina + Cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento. Comparador: Gemcitabina + Cisplatino Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global: ECA CHECKMATE-901 reportado en Van der Heijden (2023) ➤ Calidad de vida: No se incluyó ningún estudio. No hubo estudios que presentaran los estimados de los promedios e intervalos de confianza de los grupos que recibieron la intervención y el comparador. ➤ Eventos adversos serios: ECA CHECKMATE-901 reportado en Van der Heijden (2023) ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: ECA CHECKMATE-901 reportado en Van der Heijden (2023) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Nivolumab+Gemcitabina-Cisplatino	Comparación: Gemcitabina-Cisplatino	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global [Mortalidad] (mediana de seguimiento de 33.6 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=608)	(n=304) Porcentaje de sobrevida: 132/304 (43.4%) Incidencia de mortalidad: 172/304 (56.6%)	(n=304) Porcentaje de sobrevida: 111/304 (36.5%) Incidencia de mortalidad: 193/304 (63.5%)	HR: 0.78 (0.63 a 0.96)	91 menos por 1000 (de 165 menos a 15 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta** sobre el efecto de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento, en la sobrevida global. Por dicho motivo, no se puede determinar magnitud del efecto.
Calidad de vida	CRÍTICO	No se incluyó ningún estudio. No hubo estudios que presentaran los estimados de los promedios e intervalos de confianza de los grupos que recibieron la intervención y el comparador.						
Eventos adversos serios (desde primer dosis de la intervención hasta 30 días después de finalizado el tratamiento)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=592)	(n=304) 188/304 (61.8%)	(n=288) 149/288 (51.7%)	RR: 1.19* (1.03 a 1.37) La inversa: 0.84 (0.73 a 0.97)	98 más por 1000 (de 16 más a 191 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e}	La evidencia es muy incierta** sobre el efecto de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento, en los eventos adversos serios. Por dicho motivo, no se puede determinar magnitud del efecto.
Eventos adversos grado 3 y 4	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=592)	(n=304) 187/304	(n=288) 148/288	RR: 1.19* (1.03 a 1.38)	98 más por 1000	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,e,f}	La evidencia es muy incierta** sobre el efecto de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como



(desde primer dosis de la intervención hasta 30 días después de finalizado el tratamiento)			(61.5%)	(51.4%)	La inversa: 0.84 (0.72-0.97)	(de 15 más a 195 más)		monoterapia de mantenimiento, en los eventos adversos grado 3 y 4. Por dicho motivo, no se puede determinar magnitud del efecto.
--	--	--	---------	---------	------------------------------------	-----------------------	--	--

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

*Calculado por el equipo metodológico del CETS

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza dos umbrales de 0.85 y 0.95.
- Se decide disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta, ya que la población del estudio incluye pacientes con carcinoma urotelial de diferentes localizaciones siendo el de mayor proporción el de vejiga y no presentan un análisis de sobrevida global por subgrupo de localización.
- Se decide disminuir un nivel de certeza por riesgo de sesgo debido a limitaciones por sesgo de realización y sesgo de notificación.
- Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza dos umbrales de 0.75 y 0.90.
- Se decide disminuir un nivel de certeza por riesgo de sesgo debido a limitaciones por sesgo de realización, sesgo de notificación y sesgo de detección.
- Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza dos umbrales de 0.80 y 0.90.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de evidencia para sobrevida global y eventos adversos serios fue muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En este caso al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Se realizó el contacto con la paciente perteneciente a la población de interés siguiendo la información brindada en el OFICIO N°508-GRPR-ESSALUD-2024.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para los pacientes. No se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento, ECOG 0-1). En ese sentido se optó por ampliar la selección de estudios a adultos con carcinoma urotelial metastásico. Sin embargo, no se encontró evidencia.

Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 4** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (27). Para identificar las diferencias mínimas importantes de los desenlaces cuantitativos reportados por los pacientes (desenlace de calidad de vida) se realizó una búsqueda sistemática de estudios que hayan determinado estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. No se hallaron estudios que reportaran dicho umbral de relevancia clínica. Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son:

- Para desenlaces dicotómicos

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

- Para desenlaces numéricos no reportados por el paciente

Magnitud de 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)	<0.2	<0.2

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

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en adultos con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino en un escenario metastásico ECOG 0-1, presentada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE; a los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 7**).

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

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (mediana de seguimiento de 33.6 meses) [CRÍTICO]	HR: 0.78 (0.63 a 0.96) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .
Eventos adversos serios (desde primera dosis intervención hasta 30 días después de finalizado el tratamiento) [CRÍTICO]	RR: 1.19 (1.03 a 1.37) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .

Abreviaturas: HR: hazard ratio o razón de hazards, RR: riesgo relativo.

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En adultos con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino en un escenario metastásico, ECOG 0-1; el efecto en la supervivencia global (mortalidad) de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en comparación con gemcitabina y cisplatino, con una mediana de seguimiento de 33.6 meses, tiene una certeza de la evidencia muy baja por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. No se encontró evidencia para el análisis del desenlace de calidad de vida. Por lo tanto, seis miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran desconocidos. Por otro lado, dos instituciones refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran grandes basándose en los resultados de supervivencia global y que guías internacionales referentes recomiendan fuertemente la intervención. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue efectos beneficiosos desconocidos.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En adultos con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino en un escenario metastásico, ECOG 0-1; el efecto de los daños (eventos adversos severos) de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en comparación con gemcitabina y cisplatino, con una mediana de seguimiento de 33.6 meses, tiene una certeza de la evidencia muy baja por lo que no se puede cuantificar la magnitud de

dichos efectos. En dicho sentido, la totalidad del grupo de trabajo refirió que los efectos indeseables eran desconocidos. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por unanimidad, fue efectos indeseables desconocidos.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios y los daños fueron catalogados como desconocidos y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Seis miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido, mientras que dos miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance “probablemente favorece a la intervención” resaltando el balance positivo que presenta CHECKMATE 901 a favor de la intervención. Finalmente, por mayoría simple, el balance de efectos deseables e indeseables fue calificado como desconocido.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para evaluar este criterio, el grupo de trabajo valoró la magnitud del beneficio del uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia en los desenlaces relevantes para adultos con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino en un escenario metastásico, ECOG 0-1; y que dichos beneficios estén basados en evidencia con certeza al menos moderada. Tomando en cuenta que la magnitud de los efectos deseables es incierta por certeza de la evidencia muy baja, cinco miembros del equipo de trabajo calificaron a la tecnología sanitaria como no innovadora. Tres miembros del equipo de trabajo votaron que la tecnología sanitaria es innovadora, debido que hasta la fecha se ha venido utilizando quimioterapia solamente (el comparador) como tratamiento para la población de interés y que la intervención es considerada por guías internacionales como categoría única de indicación por brindar mayor sobrevida global, menor toxicidad, buena tolerancia y mejor calidad de vida que la quimioterapia solamente. Finalmente, el grupo de trabajo determinó, por mayoría simple, que nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia es una tecnología sanitaria no innovadora.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sanitaria en evaluación sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (36). No se identificaron estudios que evaluaron el impacto del uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en la equidad en salud para adultos con carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino en un escenario metastásico, ECOG 0-1.

Es importante destacar que la vía de administración de medicamentos en el grupo de intervención y en el grupo comparador es por perfusión endovenosa. Este contexto demanda que los pacientes se encuentren hospitalizados o acudan frecuentemente a IPRESS acondicionadas para ese fin. Adicionalmente, es posible que debido a la vigilancia de los eventos adversos relacionados a la inmunoterapia los pacientes tengan que asistir con mayor frecuencia o permanecer hospitalizados en dichas IPRESS.

Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Cinco de los ocho miembros del grupo de trabajo consideraron que la implementación de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento presenta un impacto desconocido en la equidad en salud. Esto debido a que no se encontraron estudios que avalen una diferencia de equidad. Adicionalmente, un miembro del grupo de trabajo consideró que probablemente no haya ningún impacto en la equidad en salud. Sin embargo, dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la equidad estaría probablemente aumentada debido a que los usuarios de los servicios de salud del MINSA, ESSALUD y otros centros dependientes del estado tendrían acceso a la intervención, la cual ya es parte del tratamiento estándar para la población de interés en instituciones de salud privadas.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon las siguientes variantes clínicas (**Anexo 5**). Se calculó los costos de cada una de las variantes siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa.

A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 8. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de adultos con carcinoma urotelial de tracto urinario alto, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento, ECOG 0-1.

Variante clínica	Procedimientos	Costos (S/.)		Costo total Variante
		Procedimientos	Medicamentos	
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis visceral y ERA (QT)	HNERM	13 831.15	1 716.96	15 548.11
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis visceral y no presenta ERA (QT)	HNERM	12 772.15	1 716.96	14 489.11
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis ganglios linfáticos y ERA (QT)	HNERM	13 428.15	1 716.96	15 145.11
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis ganglios linfáticos y no presenta ERA (QT)	HNERM	12 369.15	1 716.96	14 086.11
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis no visceral y ERA (QT)	HNERM	14 033.55	1 716.96	15 750.51
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis no visceral y no presenta ERA (QT)	HNERM	12 974.55	1 716.96	14 691.51
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis visceral y ERA (Nivolumab+QT)	HNERM	15 556.84	332 305.79	347 862.64
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis visceral y no presenta ERA (Nivolumab+QT)	HNERM	14 497.84	332 174.75	346 672.60
Pacientes adultos con CaUTSm – con metástasis ganglios linfáticos y ERA (Nivolumab+QT)	HNERM	15 153.84	332 305.79	347 459.64
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis ganglios linfáticos y no presenta ERA (Nivolumab+QT)	HNERM	14 094.84	332 174.75	346 269.60
Pacientes adultos con CaUTSm – con metástasis no visceral y ERA (Nivolumab+QT)	HNERM	15 759.24	332 043.96	347 803.20
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis no visceral y no presenta ERA (Nivolumab+QT)	HNERM	14 700.24	332 043.96	346 744.20

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la **Tabla 9.**

Tabla 9. Diferencia de costos entre los regímenes de tratamiento nivolumab más quimioterapia y quimioterapia solamente

Variante clínica		QT	Nivolumab+QT	Diferencia
Pacientes adultos con CaUTSm - presenta metástasis visceral y ERA	HNERM	15,548.11	347,862.64	332,314.53
Pacientes adultos con CaUTSm - presenta metástasis visceral y no presenta ERA	HNERM	14,489.11	346,672.60	332,183.49
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis ganglios linfáticos y ERA	HNERM	15,145.11	347,459.64	332,314.53
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis ganglios linfáticos y no presenta ERA	HNERM	14,086.11	346,269.60	332,183.49
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis no visceral y ERA	HNERM	15,750.51	347,803.20	332,052.69
Pacientes adultos con CaUTSm - con metástasis no visceral y no presenta ERA	HNERM	14,691.51	346,744.20	332,052.69

La diferencia de costos con el precio CONOSCE (37) de un año de tratamiento a un paciente adulto con el diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, con un ECOG 0-1 y que presenta metástasis visceral (hígado-pulmón) y enfermedad renal aguda entre el uso de nivolumab junto con gemcitabina y cisplatino vs brindar gemcitabina y cisplatino es de S/. 332, 314.53.

La diferencia de costos con el precio CONOSCE de un año de tratamiento a un paciente adulto con el diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, con un ECOG 0-1 y que presenta metástasis visceral (hígado-pulmón) y no presenta enfermedad renal aguda entre el uso de nivolumab junto con gemcitabina y cisplatino vs brindar gemcitabina y cisplatino es de S/. 332, 183.49.

La diferencia de costos con el precio CONOSCE de un año de tratamiento a un paciente adulto con el diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, con un ECOG 0-1 y que presenta metástasis que se extiende a los ganglios linfáticos y enfermedad renal aguda entre el uso de nivolumab junto con gemcitabina y cisplatino vs brindar gemcitabina y cisplatino es de S/. 332, 314.53.

La diferencia de costos con el precio CONOSCE de un año de tratamiento a un paciente adulto con el diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino* como primera línea de tratamiento en un

escenario metastásico, con un ECOG 0-1 y que presenta metástasis que se extiende a los ganglios linfáticos y no presenta enfermedad renal aguda entre el uso de nivolumab junto con gemcitabina y cisplatino vs brindar gemcitabina y cisplatino es de S/. 332, 183.49.

La diferencia de costos con el precio CONOSCE de un año de tratamiento a un paciente adulto con el diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, con un ECOG 0-1 y que presenta metástasis no visceral (huesos) y enfermedad renal aguda entre el uso de nivolumab junto con gemcitabina y cisplatino vs brindar gemcitabina y cisplatino es de S/. 332, 052.69.

La diferencia de costos con el precio CONOSCE de un año de tratamiento a un paciente adulto con el diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegible a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, con un ECOG 0-1 y que presenta metástasis no visceral (huesos) y no presenta enfermedad renal aguda entre el uso de nivolumab junto con gemcitabina y cisplatino vs brindar gemcitabina y cisplatino es de S/. 332, 052.69.

Tomando en la información presentada, siete miembros del grupo de trabajo consideraron que el uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento generaba costos extensos. Un miembro del grupo de trabajo consideró que se desconoce los recursos necesarios para la implementación de la intervención. Por lo tanto, el grupo de trabajo decidió considerar por mayoría simple que la tecnología sanitaria evaluada genera **costos extensos**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

Realizada la búsqueda de evidencia, no se identificaron estudios de costo-efectividad llevados a cabo a nivel nacional o regional sobre el uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino en un escenario metastásico, ECOG 0-1. No se consideró estudios realizados fuera del ámbito local o regional dado que los umbrales de costo-efectividad que establecen no ofrecen información relevante para el ámbito local (35).

El resumen de las votaciones para este criterio fue el siguiente: cinco miembros del grupo de trabajo consideraron que no hay estudios incluidos para valorar este criterio, tres miembros del grupo de trabajo consideraron que los resultados de costo-efectividad probablemente favorecen la intervención basándose en estudios de costo-efectividad realizados en otras regiones diferentes a Latinoamérica que favorecen la intervención y que podrían brindar orientación al medio local. Adicionalmente, justificaron que debido a que no se dispone de la inmunoterapia en el país, no se podría realizar un estudio de costo efectividad, y que desde la perspectiva del sistema de salud los costos probablemente sean muchos más altos si no se implementara la intervención.

El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que **ningún estudio se encuentra incluido** para valorar el criterio de costo-efectividad.

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 clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balace 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 el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1; no se recomienda el uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos deseables (beneficios) como los efectos indeseables (daños) son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos son extensos, es una tecnología no innovadora y se desconoce el impacto de la equidad en salud. Dos miembros del grupo de trabajo recomendaron la TS debido a que sus valorizaciones de criterios como efectos deseables, balance de efectos, nivel de innovación, equidad y/o costo-efectividad fueron a favor de la intervención en diferentes grados.

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido.	En adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1, la magnitud de los beneficios y daños de brindar nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de

		nivolumab como monoterapia en lugar de gemcitabina y cisplatino fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos y esta fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida considerando los efectos de los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos en el contexto local o regional.

VIII CONCLUSIONES

- El presente informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- El carcinoma urotelial de tracto urinario superior o alto (localizado en pelvis renal y/o uréter) representa del 5% al 10% de los casos de carcinoma urotelial, con una incidencia anual estimada en países occidentales de 2 casos por cada 100,000 habitantes. Respecto al pronóstico, el 18.2% de los pacientes con cáncer de pelvis renal y de riñón metastásicos sobreviven (sobrevida relativa) en un seguimiento de cinco años.
- El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea al receptor de muerte programada 1 (PD-1) presente en la membrana de los linfocitos T, inhabilitando su posterior interacción con los ligandos de este receptor (PD-L1 y PD-L2). De esta manera, reactiva la respuesta inmunológica de reconocimiento y destrucción de las células tumorales. En el Perú, el nivolumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, nivolumab no forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: Adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1. **I**: Nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento **C**: Gemcitabina y cisplatino; **O**: Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y eventos adversos grados 3 y 4 (importante).
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en comparación con gemcitabina y cisplatino; fueron reportados por el subestudio del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III CHECKMATE 901, de etiqueta abierta. En el subestudio (n=608), 304 participantes fueron parte del grupo de intervención y 304 del grupo comparador.
- La evidencia sobre los efectos de nivolumab más gemcitabina y cisplatino seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en la sobrevida global es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). De forma similar, la evidencia sobre los efectos en el riesgo de eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 y 4 es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). Los efectos en la calidad de vida no pudieron ser evaluados debido a que la información reportada por el subestudio no permitió calcular las medidas de efecto apropiadas.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios, en cuyo caso fueron establecidos por votación a mano alzada y considerando la mayoría simple de votos. En resumen, los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: inciertos (“no lo sé”); efectos indeseables: inciertos (“no lo sé”); certeza global de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: inciertos (“no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; impacto en la equidad: desconocido (“no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, en base a los criterios valorados, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento, como tratamiento en adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en

un escenario metastásico, ECOG 0-1 (recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Josue LAYME RAMOS	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Monitoreo y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación y en la redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Stefany HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad para población de interés.
Patricia RIOJA VIERA	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Atilio ROMERO PINEDA	Médico especialista, IPRESS solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Luisa MERMA POLANCO	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Megaly Ruth HERNÁNDEZ PORTAL	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Blanca LUQUE CHAUCA	Representante de IAFAS SIS Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

Maribel Marilú CASTRO REYES	Representante de IAFAS EsSalud Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Marylin BARRAGAN PACHECO	Representante de IAFAS SALUDPOL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.

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. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. A. Masson-Lecomte PG, A. Birtle, E.M. Compérat, J.L. Dominguez-Escrig, F. Liedberg, P. Mariappan, A.H. Mostafid, B.W.G. van Rhijn, T. Seisen, S.F. Shariat, E.N. Xylinas. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. In: *Urology EAo*, editor. 2024.
3. P. Gontero AB, E. Compérat, J.L. Dominguez Escrig, F. Liedberg, P. Mariappan, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, B.W.G. van Rhijn, T. Seisen, S.F. Shariat, E.N. Xylinas. EAU Guidelines on non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: *Urology EAo*, editor. 2024.
4. Almås B, Halvorsen OJ, Johannesen TB, Beisland C. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. *World J Urol.* 2021;39(9):3385-91.
5. Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzl A, Roupret M, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol.* 2013;189(4):1214-21.
6. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 2011;29(4):481-6.
7. Nally E, Young M, Chauhan V, Wells C, Szabados B, Powles T, et al. Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC): Prevalence, Impact and Management Challenge. *Cancer Management and Research.* 2024;16:467-75.

8. NIH. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. 2024 [SEER 22 (Excluding IL/MA) 2014-20, All races, Both sexes by SEER Combined Summary Stage]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
 9. Ma Z, Yi Y, Qiu Z. Recent trends in incidence, mortality, survival, and treatment of upper tract urothelial carcinoma. *The French Journal of Urology*. 2024;34(2):102573.
 10. WHO. The Global Cancer Observatory. Globocan 2022 (version 1.1). Bladder. In: *cancer. IAFRo*, editor. 2024.
 11. IHME. 2021 Global Burden Disease (GBD) Results University of Washington 2024 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>].
 12. Huang J, Pang WS, Fung YC, Mak FY, Chan SC, Liu X, et al. Global burden, risk factors, and temporal trends of ureteral cancer: a comprehensive analysis of cancer registries. *BMC Medicine*. 2024;22(1):264.
 13. EMA. Opdivo (nivolumab). In: Agency EM, editor. EMA/217560/2024/2024.
 14. MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME). Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA 2023 [Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>].
 15. Rendon A, Rayi A. Nivolumab. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
16. FDA. OPDIVO (Nivolumab). Highlights of prescribing information. In: FDA, editor. *FDA-Approved drugs* 2024.
 17. FDA. FDA approves nivolumab in combination with cisplatin and gemcitabine for unresectable or metastatic urothelial carcinoma 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-combination-cisplatin-and-gemcitabine-unresectable-or-metastatic-urothelial>].
 18. DIGEMID. OPDIVO NIVOLUMAB Solución inyectable. Bristol Myers Squibb. In: DIGEMID, editor. 2024.
 19. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol*. 2023;14:1167975.
 20. MINSA. Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N° 004-2022-SA [Internet] 2022 [Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>].
 21. 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*. 2011;64(4):395-400.
 22. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*. 2018;21.
 23. Higgins JP, 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*. 2011;343:d5928.
 24. Julia Higgins JT, Jacqueline Chandler, Miranda Cumpston, Tianjing Li, Matthew Page, Vivian Welch. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane. 2024. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook#how-to-cite>.
 25. 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*. 2011;64(4):401-6.
 26. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020;119:126-35.
 27. IQWiG. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): IQWiG Methods Resources [Internet] 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315832/>.
 28. IHME. Global Burden Disease (GBD) Compare: University of Washington 2024 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>].

29. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology*. 2024;35(6):485-90.
30. Thomas W, Flaig PES, Michael Abern, Neeraj Agarwal, Rick Bangs, Mark K. Buyyounouski, Kevin Chan, Sam S. Chang, Paul Chang, Terence Fridlander, Richard E. Greenberg, Khurshid A. Guru, Harry W. Herr, Jean Hoffman-Censits et. al. . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Bladder Cancer version 5.2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
31. Van Der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(19):1778-89.
32. INEN. Guía de práctica clínica de neoplasia maligna vejiga urinaria. Instituto Nacional de Enfermedad Neoplásicas - Dirección de medicina - Departamento de oncología médica [Internet]. 2013. Available from: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIA_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_NEOPLASIA_MALIGNA_VEJIGA_URINARIA.pdf.
33. Squibb B-M. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Participants With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer (CheckMate901) 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036098?term=NCT03036098&rank=1>].
34. Squibb B-M. Clinical Protocol CA209901. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (CheckMate 901: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 901). BMS-9365582016.
35. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2021 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm].
36. INS. Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS Documento técnico Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnología sanitarias oncológicas de alto costo 2022 [Available from: <https://www.gob.pe/institucion/ins/normas-legales/3668859-243-2022-j-ope-ins>].
37. CONOSCE. Datos de la adjudicación. Sistema de Inteligencia de Negocios del Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (CONOSCE) 2024 [Available from: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertosadjudicaciones.html/content?userid=public&password=key>].
38. Fenor de la Maza MD, Villacampa G, Miñana B, Barbas Bernardos G, Andrés G, González-Padilla DA, et al. First-line Management of Metastatic Urothelial Cancer: Current and Future Perspectives After the EV-302 and CheckMate-901 Studies. *Clin Genitourin Cancer*. 2024;22(2):330-5.
39. Maureen Trudeau DB, Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Cameron Lane, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Amy Peasgood, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor, Dominka Wranik. Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH) Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo)2022; 2(10). Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0272%20Opdivo%20UC%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>.
40. Kolawa A, D'Souza A, Tulpule V. Overview, Diagnosis, and Perioperative Systemic Therapy of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Cancers*. 2023;15(19):4813.
41. Siefker-Radtke A, Curti B. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(2):112-24.
42. Grimm MO, Grün CB, Niegisch G, Pichler M, Roghmann F, Schmitz-Dräger B, et al. Tailored immunotherapy approach with nivolumab with or without ipilimumab in

- patients with advanced transitional cell carcinoma after platinum-based chemotherapy (TITAN-TCC): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(4):347-59.
43. Di Civita MA, Torchia A, Santini D, Marinelli D, Magro V, Cerro M, et al. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis. *Current Oncology.* 2024;31(8):4713-27.
 44. Mamede I, Escalante-Romero L, Celso DSG, Reis PCA, Dacoregio MI, Alves AC, et al. Immunotherapy Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Advanced Urothelial Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2024;22(5).
 45. Kawashima A, Ishizuya Y, Yamamoto Y, Kato T, Hatano K, Nonomura N. Recent developments and future directions of first-line systemic therapy combined with immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a historical perspective on treatment evolution. *International Journal of Clinical Oncology.* 2024;29(8):1096-104.
 46. Bloudek L, Huang S, Wright P, Shih V, Dillon R, Martirosyan A, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of first-line therapies for locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(16).
 47. Saxena A, Riaz IB, Naqvi SAA, Bibi A, Channar A, Tripathi N, et al. First-line (1L) systemic therapy in locally advanced/metastatic urothelial cancer (1a/mUC): A living interactive systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(16).
 48. Monteiro FSM, Soares A, Mollica V, Leite CA, Carneiro APCD, Rizzo A, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2024;196.
 49. Mathew Thomas V, Grivas P, Agarwal N. Gemcitabine with cisplatin and nivolumab: Redefining standard of care for first-line metastatic urothelial carcinoma? *Med.* 2024;5(2):109-11.
 50. Bedke J, Liao W, Shi L, Blum SI, Patel M, Powles TB. 1962O Health-related quality of life from the CheckMate 901 trial of nivolumab as first-line therapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. 2024. p. S1134.
 51. van der Heijden MS, Sonpavde GP, Powles TB, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. LBA7 Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-cisplatin alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma: Results from the phase III CheckMate 901 trial. *Annals of Oncology.* 2023;34:S1341.
 52. Grimm SE, Armstrong N, Ramaekers BLT, Pouwels X, Lang S, Petersohn S, et al. Nivolumab for Treating Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(5):655-67.

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		24 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 24 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR "Transitional Cell Carcinoma"[Title/Abstract:~3] OR "Transitional Cell Carcinomas"[Title/Abstract:~3] OR "transitional cell carcinom*" [Title/Abstract] OR "urothelial carcinoma"[Title/Abstract:~2])	33 117
Intervención	2	Nivolumab[MeSH Terms] OR "nivolumab" [Title/Abstract] OR "Opdivo"[Title/Abstract]	11 275
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])	6 636 557
Revisión sistemática (RS)	4	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])	526,738
ECA y RS	5	#3 OR #4	6 898 700
Estrategia final	6	#1 AND #2 AND #5	195

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		24 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 24 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('carcinoma, transitional cell'/exp OR 'Transitional Cell Carcinoma'[Title]/de OR 'Transitional Cell Carcinomas'[Title]/de OR 'transitional cell carcinom*':ti,ab OR 'urothelial carcinoma'[Title]/de) AND ('Neoplasm Metastasis'/exp OR Metastas*':ti,ab OR 'Metastases Neoplasm'[Title]/de OR 'Metastasis Neoplasm'[Title]/de OR (advanced AND (carcinoma/exp OR carcinoma)))	15 548
Intervención	2	Nivolumab/exp OR nivolumab:ti,ab OR Opdivo:ti,ab	45 864
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((clinical:ti,ab AND trial:ti,ab) OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*':ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use'/exp)	2 709 377

Revisión sistemática (RS)	4	('Systematic Review':ti,ab OR Meta-Analysis:ti,ab OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab)	617 723
ECA y RS	5	#3 AND #4	3 051 194
Estrategia final	6	#1 AND #2 AND #5	466

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees	423
		#2 "Transitional cell carcinoma":ti,ab,kw	
		#3 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	
		#4 "metastasis neoplasm":ti,ab,kw	
		#5 metastas*:ti,ab,kw	
		#6 "advanced carinoma":ti,ab,kw	
Intervención	2	#7 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	3333
		#8 "Nivolumab":ti,ab,kw	
		#9 "Opdivo":ti,ab,kw	
Final	3	((#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)) AND(#7 OR #8 OR #9)	24

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

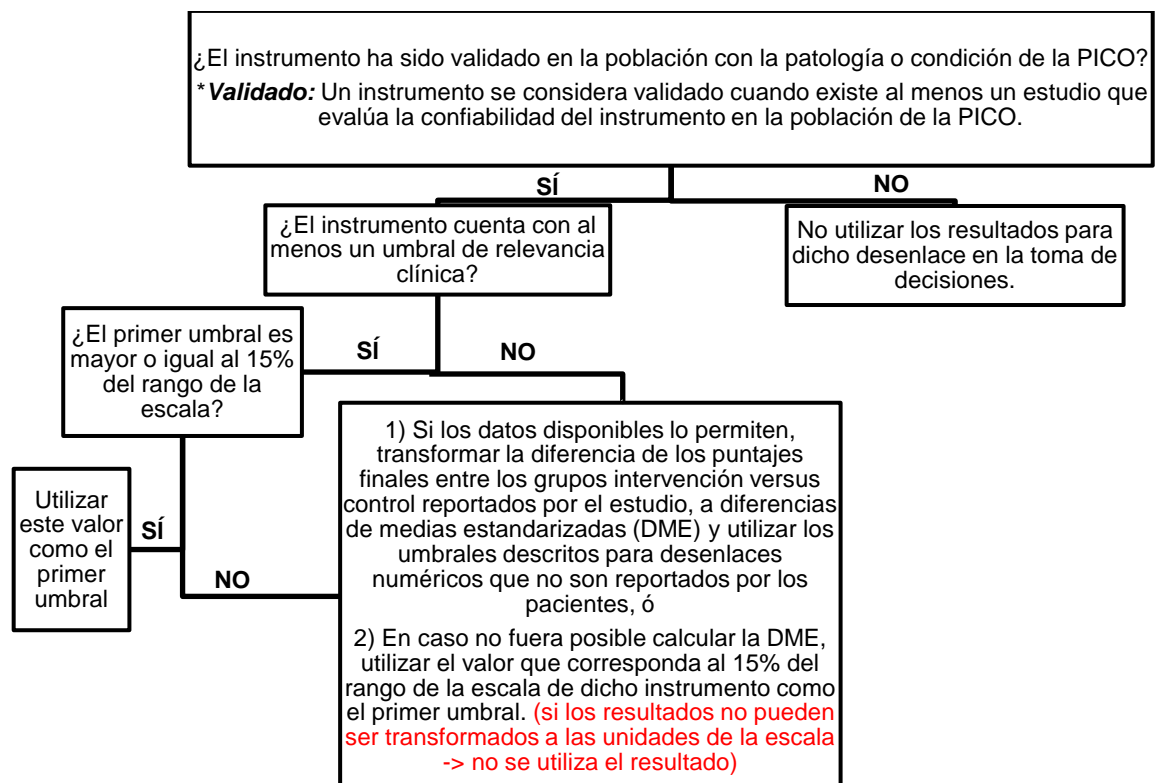
Umbrales de relevancia clínica para desenlaces dicotómicos

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	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.9

Umbrales de relevancia clínica 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)	< 0.2	<0.2

Umbrales de relevancia clínica para desenlaces numéricos reportados por pacientes





		"SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	(("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])))	627,713
Final	4	#1 AND #2 AND #3	143

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		6 de noviembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 6 de noviembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de busqueda	Resultado
Población	1	("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR "Transitional Cell Carcinoma"[Title/Abstract:~3] OR "Transitional Cell Carcinomas"[Title/Abstract:~3] OR "transitional cell carcinom*" [Title/Abstract] OR "urothelial carcinoma"[Title/Abstract:~2])	11 329
Intervención	2	Nivolumab[MeSH Terms] OR "nivolumab" [Title/Abstract] OR "Opdivo"[Title/Abstract]	33 164
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot] AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	280 060
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "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])	1 220 607

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

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Nivolumab	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/bri sa/	Nivolumab	0
EVID@EASY	nivolumab AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmi sibles") AND tag_tema_saude:("6_kidney_renal_pelvis_ureter_ cancer") AND evideasy_perguntas:("custoslocais_evidenciasloc ais"))	0
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Nivolumab	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Nivolumab	0
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Nivolumab	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Nivolumab	0

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		6 de noviembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 6 de noviembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR "Transitional Cell Carcinoma"[Title/Abstract:~3] OR "Transitional Cell Carcinomas"[Title/Abstract:~3] OR "transitional cell carcinom*" [Title/Abstract] OR "urothelial carcinoma"[Title/Abstract:~2])	33 164
Intervención	2	Nivolumab[MeSH Terms] OR "nivolumab" [Title/Abstract] OR "Opdivo"[Title/Abstract]	11,329
Equidad	3	(((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment*" [tiab]) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab]) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ("mortgage debt*" [tiab] AND ("mortgage debt*" [tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*" [tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*" [tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR	2 448 819



	<p>((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab]) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab]) OR ("gender role*[tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2]) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education"[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*[tiab]) OR ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance*[tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio-demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0] OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*[tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR</p>	
--	---	--



		<p>("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR "Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR "Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab]) OR ("health status disparit*" [tiab]) OR ("health disparit*" [tiab]) OR ("health inequalit*" [tiab]) OR ("health inequit*" [tiab]) OR ("medically underserved"[tiab])))))))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR "argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields] OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields] OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields] OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields] OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields] OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields] OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields] OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields] OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields] OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields] OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields] OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields] OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields] OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields] OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields] OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields] OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields] OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields] OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields] OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields] OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields] OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields] OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields] OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields] OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "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 ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields] AND RB[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central</p>	<p>1 220 607</p>

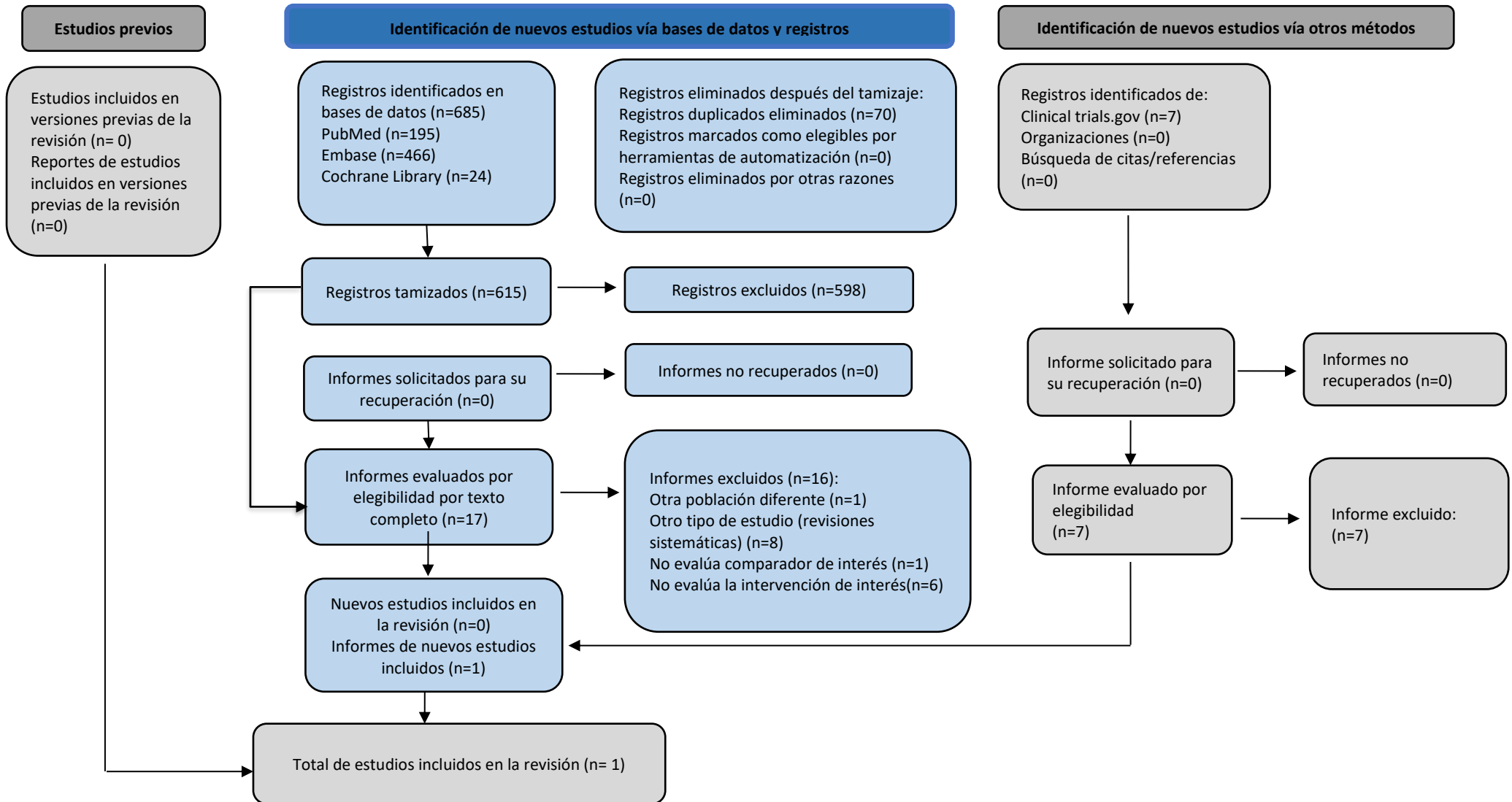


		America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Estrategia de búsqueda en EVID@EASY

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASY	nivolumab AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_kidney_renal_pelvis_ureter_cancer") AND evideasy_perguntas:("aspectos_equidade"))	0

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



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Fenor de la Maza et al. 2024 (38)	Revisión narrativa.
2	T. Powles et al. 2024 (2)	Guía de práctica clínica
3	M. Trudeau 2022 (39)	Evaluación de tecnología sanitaria con población diferente.
4	Kolawa et al. 2023 (40)	Revisión narrativa.
5	Siefker-Radtke et al. 2018 (41)	Revisión narrativa.
6	Grimm et al. 2023 (42)	Ensayo clínico aleatorizado sin comparador.
7	Di Civita et al. 2024 (43)	Revisión sistemática que evalúa diferentes intervenciones y comparadores.
8	Mamede et al. 2024 (44)	Revisión sistemática que evalúa diferentes intervenciones
9	Kawashima et al. 2019 (45)	Revisión narrativa. Evalúa diferentes intervenciones y comparadores.
10	Bloudek et al. 2024 (46)	Revisión sistemática. Evalúa diferentes intervenciones y comparadores.
11	Saxena et al. 2024 (47)	Revisión sistemática. Evalúa diferentes intervenciones y comparadores.
12	Monteiro et al. 2024 (48)	Revisión sistemática. Evalúa diferentes intervenciones y comparadores.
13	Mathew Thomas et al. 2024 (49)	Revisión narrativa.
14	Bedke et al. 2024 (50)	Es un póster y no un artículo científico.
15	Van der Heijden et al. 2023 (51)	Es un póster y no un artículo científico.
16	Grimm et al. 2019 (52)	Evaluación de tecnología sanitaria con diferente intervención.

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

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

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global (mediana de seguimiento de 33.6 meses)	Van der Heijden (2023)	+	+	- a	+	+	- b,c	+
Eventos adversos serios (Desde primera dosis de la intervención hasta 30 días después de finalizado el tratamiento)	Van der Heijden (2023)	+	+	- d	- e	+	- b,f	+
Eventos adversos grado 3 y 4 (Desde primera dosis de la intervención hasta 30 días después de finalizado el tratamiento)	Van der Heijden (2023)	+	+	- d	- e	+	- b,f	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

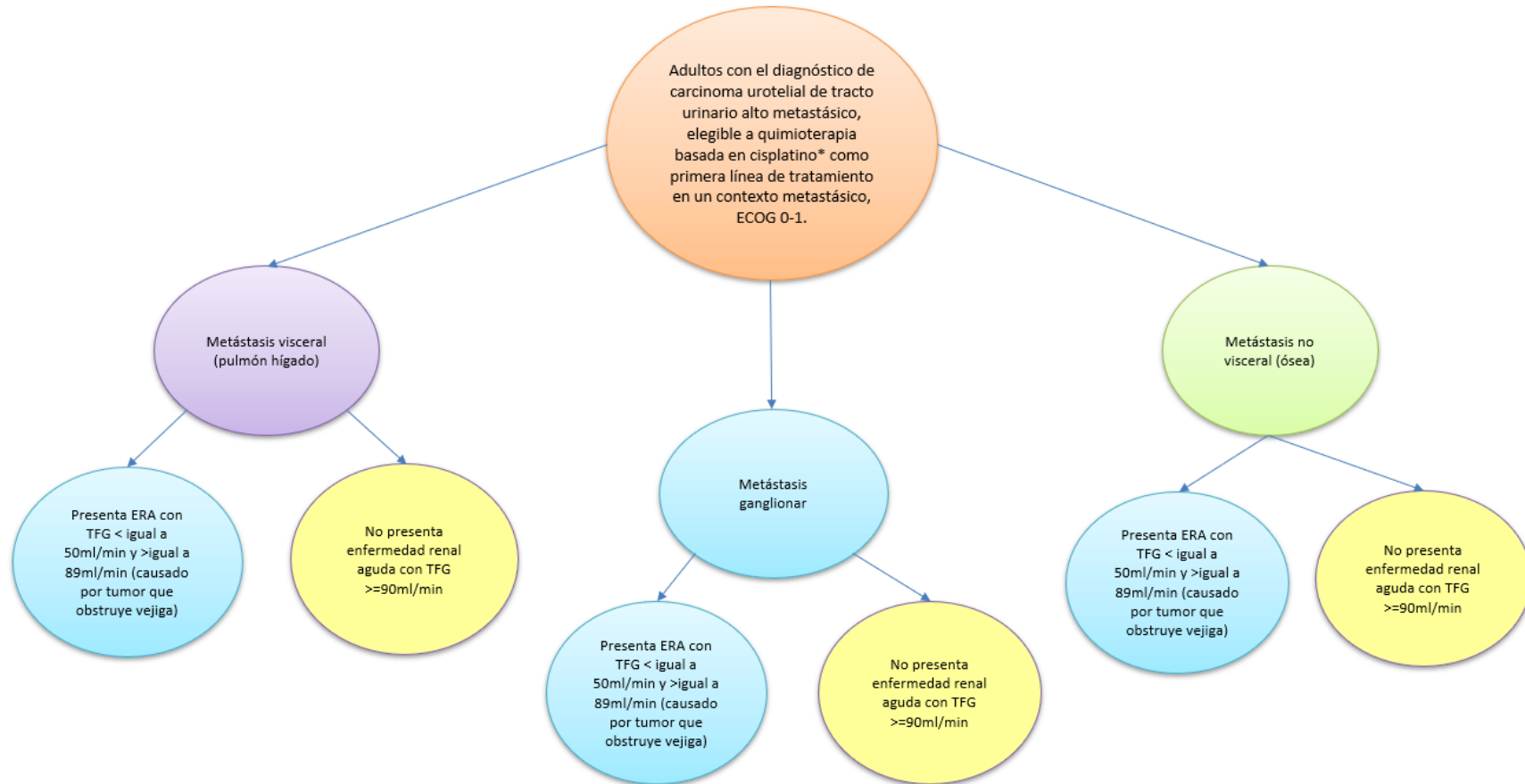
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.



- a: Considerando que el estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta y este es un desenlace objetivo, es importante tener en cuenta que el protocolo refiere que los pacientes podrían haber recibido terapias adicionales como parte del estándar de tratamiento y en el manuscrito no especifica que tipo de terapia fue brindada y cuantos participantes fueron beneficiados.
- b: El análisis de la pregunta PICO se hizo considerando el subestudio del protocolo Checkmate 901. En el protocolo del ECA no se dispone de información detallada de la planificación del análisis de los pacientes para el subestudio.
- c. Según el protocolo, el análisis final de la sobrevida global se debería realizar cuando ocurran al menos 228 muertes estimado en 41 meses desde la fecha de la primera aleatorización. De acuerdo con el manuscrito, para la evaluación de este desenlace no se cumplió con el número de muertes ni con el tiempo de seguimiento planificados en el protocolo.
- d. Este desenlace comprende algunos reportes subjetivos por parte de los pacientes y el personal que pueden verse influenciados debido a que el estudio es de etiqueta abierta y conocían la asignación del tratamiento, esto podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes hayan podido recibir terapias adicionales de acuerdo con el protocolo. Por ello, no se puede determinar tajantemente que el efecto observado en este desenlace se deba solo al uso de los tratamientos evaluados sino a la adición de otras terapias.
- e. A diferencia de la evaluación para los desenlaces primarios, el manuscrito no especifica que la evaluación de este desenlaces fueron realizados por un revisor independiente cegado.
- f. El total de población a evaluar en la seguridad de la intervención y comparador no corresponden al total de población del estudio. Adicionalmente, el estudio no menciona el motivo de la no evaluación del 5.2% faltante en el grupo control.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos de procedimientos médicos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Código	Denominación	Nº	Costo unitario
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	42.00
103001	DIURNA	15	53.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	27.00
402164	UREA	15	15.00
402050	CREATININA	15	15.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	16.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	12.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	12.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	29.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	17.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	17.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	17.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	39.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	325.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	40.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	368.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	374.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	440.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	1	296.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	1 561.00
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	260.00
050234	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	1 512.00
050358	LINFADENECTOMÍA PÉLVICA BILATERAL	1	1 616.00
050375	RESECCIÓN MENOR DE HÍGADO, METASTASECTOMÍA	1	2 160.00



1009110	NEFROSTOMIA	1	1 008.00
102003	ATENCION DE NUTRICIONISTA	3	17.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	297.00
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	130.00
404023	HEMOCULTIVO	1	55.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	97.00
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	561.00
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	35.00

Fuente: Elaboración propia

C. Costos de Medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Costo unitario	Fuente
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	2 202.18	CONOSCE Jun- jul 2024
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	26.77	CONOSCE Jun. 2024
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	24.00	CONOSCE set 2024
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	5.46	CONOSCE set 2024
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	0.06	CONOSCE Ago 2024
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.45	CONOSCE set 2024
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	8.66	CONOSCE Jun y set 2024
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	35.30	CONOSCE Ago - set 2024
17773	Meropenem	1g	INY		5	12.69	CONOSCE Jun 2024
01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.28	CONOSCE Jun-set 2024



04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	4.42	CATPREC Ago 2024
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	7.73	CONOSCE Jul y set 2024
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	0.09	CATPREC Ago 2024
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	0.06	CATPREC Ago 2024
05161	Ondansetron clorhidrato (como)	8mg	TAB		6	0.39	CONOSCE Set 2024
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	1.25	CATPREC Ago 2024
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	0.07	CATPREC Ago 2024
04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	0.09	CONOSCE Jul 2024

Fuente: Elaboración propia

D. Costos Totales por Variante Clínica**ESQUEMA: NIVOLUMAB+GEMCITABINA+CISPLATINO**

PATOLOGIA					
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis no visceral (ósea) y con ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	100%	42.00	630.00
103001	DIURNA	15	100%	53.00	795.00



401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
402164	UREA	15	100%	15.00	225.00
402050	CREATININA	15	100%	15.00	225.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	100%	16.00	240.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	100%	12.00	180.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	100%	12.00	180.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	100%	29.00	435.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	100%	17.00	255.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	100%	17.00	255.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	17.00	255.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	100%	39.00	585.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00



z	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	1	100%	296.00	296.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	100%	1561.00	1 561.00
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	100%	260.00	260.00
1009110	NEFROSTOMIA	1	100%	1008.00	1 008.00
102003	ATENCION DE NUTRICIONISTA	3	100%	17.00	51.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	22.00%	297.00	130.68
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	22.00%	130.00	57.20
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	22.00%	27.00	5.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	0.30%	297.00	3.56
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	18.80%	27.00	10.15
404023	HEMOCULTIVO	1	18.80%	55.00	10.34
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	18.80%	297.00	279.18
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.30%	297.00	15.44
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	6.60%	27.00	1.78
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	6.60%	97.00	12.80
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	6.60%	297.00	78.41
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29

Investigar para proteger la salud

201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55			
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55			
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	1.30%	561.00	7.29			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	1.30%	297.00	27.03			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	2.30%	27.00	1.24			
404023	HEMOCULTIVO	1	2.30%	55.00	1.27			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	2.30%	297.00	34.16			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	30.60%	27.00	8.26			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	30.60%	35.00	10.71			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	14.80%	27.00	7.99			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	14.80%	35.00	10.36			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	12.50%	27.00	3.38			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	12.50%	35.00	4.38			
Subtotal					15 759.24			
Medicamentos								
Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	100.00%	2 202.18	330 327.00
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00

Investigar para proteger la salud

47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	24	100.00%	5.46	131.04
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	22.00%	0.06	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	0.30%	5.46	0.07
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.30%	0.45	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	18.80%	8.66	32.56
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	18.80%	35.30	39.82
17773	Meropenem	1g	INY		5	18.80%	12.69	11.93
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.30%	5.46	0.28
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.30%	0.45	0.02
01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.70%	0.28	0.04
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.70%	7.73	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	7	1.30%	5.46	0.50
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	1.30%	0.09	0.07
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	1.30%	0.06	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	2.30%	8.66	3.98
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	2.30%	35.30	4.87
17773	Meropenem	1g	INY		5	2.30%	12.69	1.46
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	57.20%	0.06	0.14
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	46.70%	0.39	1.09
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	18.10%	0.39	0.42
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	14.50%	1.25	0.18
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14.50%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	13.50%	1.25	0.17
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	13.20%	0.09	0.19



04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	13.20%	0.09	0.08
Subtotal								332 043.96
Total								347 803.20

PATOLOGIA					
Cáncer Uroterial de tracto urinario alto- Presenta metástasis no visceral (ósea) sin ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	100%	42.00	630.00
103001	DIURNA	15	100%	53.00	795.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
402164	UREA	15	100%	15.00	225.00
402050	CREATININA	15	100%	15.00	225.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	100%	16.00	240.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	100%	12.00	180.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	100%	12.00	180.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	100%	29.00	435.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	100%	17.00	255.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	100%	17.00	255.00



40215 9	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	17.00	255.00
40205 5	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	100%	39.00	585.00
11140 01	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
11140 06	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
40205 4	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
81001 0	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
81001 9	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
81002 4	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
11170 22	GAMMAGRAFIA OSEA	1	100%	296.00	296.00
30014 5	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	100%	1561.00	1 561.00
30015 1	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	100%	260.00	260.00
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	2	22.00%	297.00	130.68
50101 5	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	22.00%	130.00	57.20
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	1	22.00%	27.00	5.94
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	4	0.30%	297.00	3.56
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	2	18.80%	27.00	10.15

*Investigar para proteger la salud*

40402 3	HEMOCULTIVO	1	18.80%	55.00	10.34
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	5	18.80%	297.00	279.18
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.30%	297.00	15.44
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	1	6.60%	27.00	1.78
50100 9	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	6.60%	97.00	12.80
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	4	6.60%	297.00	78.41
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
11190 08	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	1.30%	561.00	7.29
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	7	1.30%	297.00	27.03
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	2	2.30%	27.00	1.24
40402 3	HEMOCULTIVO	1	2.30%	55.00	1.27
20100 1	CUARTO INDIVIDUAL	5	2.30%	297.00	34.16
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	1	30.60%	27.00	8.26
10100 2	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	30.60%	35.00	10.71
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	2	14.80%	27.00	7.99

Investigar para proteger la salud

10100 2	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL		2	14.80%	35.00	10.36		
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO		1	12.50%	27.00	3.38		
10100 2	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL		1	12.50%	35.00	4.38		
Subtotal						14 700.24		
Medicamentos								
Código o SISME D	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	100.00%	2 202.18	330 327.00
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	22.00%	0.06	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	0.30%	5.46	0.07
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.30%	0.45	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	18.80%	8.66	32.56
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	18.80%	35.30	39.82
17773	Meropenem	1g	INY		5	18.80%	12.69	11.93
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.30%	5.46	0.28
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.30%	0.45	0.02
01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.70%	0.28	0.04
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.70%	7.73	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	7	1.30%	5.46	0.50
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	1.30%	0.09	0.07

*Investigar para proteger la salud*

02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	1.30%	0.06	0.01	
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	2.30%	8.66	3.98	
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	2.30%	35.30	4.87	
17773	Meropenem	1g	INY		5	2.30%	12.69	1.46	
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	57.20%	0.06	0.14	
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	46.70%	0.39	1.09	
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	18.10%	0.39	0.42	
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	14.50%	1.25	0.18	
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14.50%	0.07	0.04	
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	13.50%	1.25	0.17	
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	13.20%	0.09	0.19	
04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	13.20%	0.09	0.08	
Subtotal								332	043.96
Total								346	744.20

PATOLOGIA						
Cáncer Uroterial de tracto urinario alto- Presenta metástasis de ganglios linfáticos con ERA						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	100%	42.00	630.00	
103001	DIURNA	15	100%	53.00	795.00	

401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
402164	UREA	15	100%	15.00	225.00
402050	CREATININA	15	100%	15.00	225.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	100%	16.00	240.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	100%	12.00	180.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	100%	12.00	180.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	100%	29.00	435.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	100%	17.00	255.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	100%	17.00	255.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	17.00	255.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	100%	39.00	585.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050234	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	60%	1 512.00	907.20
050358	LINFADENECTOMÍA PÉLVICA BILATERAL	1	40%	1 616.00	646.40
1009110	NEFROSTOMIA	1	100%	1 008.00	1 008.00
102003	ATENCION DE NUTRICIONISTA	3	100%	17.00	51.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	22.00%	297.00	130.68
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	22.00%	130.00	57.20
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	22.00%	27.00	5.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	0.30%	297.00	3.56
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	18.80%	27.00	10.15
404023	HEMOCULTIVO	1	18.80%	55.00	10.34
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	18.80%	297.00	279.18
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.30%	297.00	15.44
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	6.60%	27.00	1.78

Investigar para proteger la salud

501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	6.60%	97.00	12.80
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	6.60%	297.00	78.41
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	1.30%	561.00	7.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	1.30%	297.00	27.03
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	2.30%	27.00	1.24
404023	HEMOCULTIVO	1	2.30%	55.00	1.27
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	2.30%	297.00	34.16
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	30.60%	27.00	8.26
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	30.60%	35.00	10.71
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	14.80%	27.00	7.99
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	14.80%	35.00	10.36
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	12.50%	27.00	3.38
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	12.50%	35.00	4.38

Subtotal **15 153.84**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	100.00%	2 202.18	330 327.00
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	24	100.00%	5.46	131.04
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	22.00%	0.06	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	0.30%	5.46	0.07
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.30%	0.45	0.01

Investigar para proteger la salud

05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	18.80%	8.66	32.56
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	18.80%	35.30	39.82
17773	Meropenem	1g	INY		5	18.80%	12.69	11.93
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.30%	5.46	0.28
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.30%	0.45	0.02
01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.70%	0.28	0.04
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.70%	7.73	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	7	1.30%	5.46	0.50
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	1.30%	0.09	0.07
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	1.30%	0.06	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	2.30%	8.66	3.98
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	2.30%	35.30	4.87
17773	Meropenem	1g	INY		5	2.30%	12.69	1.46
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	57.20%	0.06	0.14
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	46.70%	0.39	1.09
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	18.10%	0.39	0.42
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	14.50%	1.25	0.18
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14.50%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	13.50%	1.25	0.17
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	13.20%	0.09	0.19
04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	13.20%	0.09	0.08
Subtotal								332 305.79
Total								347 459.64

PATOLOGIA



Cáncer Uterial de tracto urinario alto- Presenta metástasis de ganglios linfáticos sin ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	100%	42.00	630.00
103001	DIURNA	15	100%	53.00	795.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
402164	UREA	15	100%	15.00	225.00
402050	CREATININA	15	100%	15.00	225.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	100%	16.00	240.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	100%	12.00	180.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	100%	12.00	180.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	100%	29.00	435.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	100%	17.00	255.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	100%	17.00	255.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	17.00	255.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	100%	39.00	585.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050234	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	60%	1 512.00	907.20
050358	LINFADENECTOMÍA PÉLVICA BILATERAL	1	40%	1 616.00	646.40
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	22.00%	297.00	130.68
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	22.00%	130.00	57.20
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	22.00%	27.00	5.94

201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	0.30%	297.00	3.56			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	18.80%	27.00	10.15			
404023	HEMOCULTIVO	1	18.80%	55.00	10.34			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	18.80%	297.00	279.18			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.30%	297.00	15.44			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	6.60%	27.00	1.78			
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	6.60%	97.00	12.80			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	6.60%	297.00	78.41			
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55			
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55			
1119008	COLONOSCOPIA + DILATAACION	1	1.30%	561.00	7.29			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	1.30%	297.00	27.03			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	2.30%	27.00	1.24			
404023	HEMOCULTIVO	1	2.30%	55.00	1.27			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	2.30%	297.00	34.16			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	30.60%	27.00	8.26			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	30.60%	35.00	10.71			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	14.80%	27.00	7.99			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	14.80%	35.00	10.36			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	12.50%	27.00	3.38			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	12.50%	35.00	4.38			
Subtotal					14 094.84			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	100.00%	2 202.18	330 327.00
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00

Investigar para proteger la salud

47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	22.00%	0.06	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	0.30%	5.46	0.07
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.30%	0.45	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	18.80%	8.66	32.56
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	18.80%	35.30	39.82
17773	Meropenem	1g	INY		5	18.80%	12.69	11.93
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.30%	5.46	0.28
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.30%	0.45	0.02
01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.70%	0.28	0.04
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.70%	7.73	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	7	1.30%	5.46	0.50
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	1.30%	0.09	0.07
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	1.30%	0.06	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	2.30%	8.66	3.98
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	2.30%	35.30	4.87
17773	Meropenem	1g	INY		5	2.30%	12.69	1.46
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	57.20%	0.06	0.14
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	46.70%	0.39	1.09
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	18.10%	0.39	0.42
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	14.50%	1.25	0.18
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14.50%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	13.50%	1.25	0.17
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	13.20%	0.09	0.19
04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	13.20%	0.09	0.08

Subtotal	332 174.75
Total	346 269.60

PATOLOGIA					
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis visceral (pulmón-hígado) con ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	100%	42.00	630.00
103001	DIURNA	15	100%	53.00	795.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
402164	UREA	15	100%	15.00	225.00
402050	CREATININA	15	100%	15.00	225.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	100%	16.00	240.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	100%	12.00	180.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	100%	12.00	180.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	100%	29.00	435.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	100%	17.00	255.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	100%	17.00	255.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	17.00	255.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	100%	39.00	585.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00



050375	RESECCIÓN MENOR DE HÍGADO, METASTASECTOMÍA	1	40%	2 160.00	864.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	60%	1 561.00	936.60
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	60%	260.00	156.00
1009110	NEFROSTOMIA	1	100%	1 008.00	1 008.00
102003	ATENCION DE NUTRICIONISTA	3	100%	17.00	51.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	22.00%	297.00	130.68
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	22.00%	130.00	57.20
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	22.00%	27.00	5.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	0.30%	297.00	3.56
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	18.80%	27.00	10.15
404023	HEMOCULTIVO	1	18.80%	55.00	10.34
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	18.80%	297.00	279.18
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.30%	297.00	15.44
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	6.60%	27.00	1.78
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	6.60%	97.00	12.80
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	6.60%	297.00	78.41
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	1.30%	561.00	7.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	1.30%	297.00	27.03
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	2.30%	27.00	1.24
404023	HEMOCULTIVO	1	2.30%	55.00	1.27
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	2.30%	297.00	34.16
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	30.60%	27.00	8.26
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	30.60%	35.00	10.71
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	14.80%	27.00	7.99
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	14.80%	35.00	10.36

401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	12.50%	27.00	3.38
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	12.50%	35.00	4.38
Subtotal								15 556.84
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	100.00%	2 202.18	330 327.00
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	24	100.00%	5.46	131.04
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	22.00%	0.06	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	0.30%	5.46	0.07
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.30%	0.45	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	18.80%	8.66	32.56
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	18.80%	35.30	39.82
17773	Meropenem	1g	INY		5	18.80%	12.69	11.93
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.30%	5.46	0.28
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.30%	0.45	0.02
01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.70%	0.28	0.04
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.70%	7.73	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	7	1.30%	5.46	0.50
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	1.30%	0.09	0.07
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	1.30%	0.06	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	2.30%	8.66	3.98
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	2.30%	35.30	4.87

Investigar para proteger la salud

17773	Meropenem	1g	INY		5	2.30%	12.69	1.46
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	57.20%	0.06	0.14
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	46.70%	0.39	1.09
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	18.10%	0.39	0.42
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	14.50%	1.25	0.18
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14.50%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	13.50%	1.25	0.17
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	13.20%	0.09	0.19
04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	13.20%	0.09	0.08
Subtotal								332 305.79
Total								347 862.64

PATOLOGIA					
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis visceral (pulmón-hígado) sin ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	15	100%	42.00	630.00
103001	DIURNA	15	100%	53.00	795.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
402164	UREA	15	100%	15.00	225.00
402050	CREATININA	15	100%	15.00	225.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	15	100%	16.00	240.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	15	100%	12.00	180.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	15	100%	12.00	180.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	15	100%	29.00	435.00

402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	15	100%	17.00	255.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	15	100%	17.00	255.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	17.00	255.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	15	100%	39.00	585.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050375	RESECCIÓN MENOR DE HÍGADO, METASTASECTOMÍA	1	40%	2 160.00	864.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	60%	1 561.00	936.60
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	60%	260.00	156.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	22.00%	297.00	130.68
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	22.00%	130.00	57.20
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	22.00%	27.00	5.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	0.30%	297.00	3.56
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	18.80%	27.00	10.15
404023	HEMOCULTIVO	1	18.80%	55.00	10.34
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	18.80%	297.00	279.18
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.30%	297.00	15.44
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	6.60%	27.00	1.78
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	6.60%	97.00	12.80
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	6.60%	297.00	78.41
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.70%	297.00	14.55

1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION				1	1.30%	561.00	7.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL				7	1.30%	297.00	27.03
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				2	2.30%	27.00	1.24
404023	HEMOCULTIVO				1	2.30%	55.00	1.27
201001	CUARTO INDIVIDUAL				5	2.30%	297.00	34.16
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	30.60%	27.00	8.26
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	30.60%	35.00	10.71
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				2	14.80%	27.00	7.99
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				2	14.80%	35.00	10.36
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	12.50%	27.00	3.38
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	12.50%	35.00	4.38
Subtotal								14 497.84
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
36593	Nivolumab	10mg/mL	INY	4mL	150	100.00%	2 202.18	330 327.00
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	22.00%	0.06	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	0.30%	5.46	0.07
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	0.30%	0.45	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	18.80%	8.66	32.56
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	18.80%	35.30	39.82
17773	Meropenem	1g	INY		5	18.80%	12.69	11.93
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.30%	5.46	0.28
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.30%	0.45	0.02

01636	Cefalexina	500mg	TAB		21	0.70%	0.28	0.04
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.70%	7.73	0.05
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	7	1.30%	5.46	0.50
04478	Loperamida	2mg	TAB		56	1.30%	0.09	0.07
02642	Dexametasona fosfato (como sal sódica)	4mg/2mL	INY	2mL	7	1.30%	0.06	0.01
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	2.30%	8.66	3.98
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	2.30%	35.30	4.87
17773	Meropenem	1g	INY		5	2.30%	12.69	1.46
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	57.20%	0.06	0.14
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	46.70%	0.39	1.09
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	18.10%	0.39	0.42
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	14.50%	1.25	0.18
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14.50%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	13.50%	1.25	0.17
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	13.20%	0.09	0.19
04381	Levotiroxina sódica	100ug	TAB	0.1mg	7	13.20%	0.09	0.08
Subtotal								332 174.75
Total								346 672.60

ESQUEMA: GEMCITABINA + CISPLATINO

PATOLOGIA	
	Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis no visceral (ósea) y con ERA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	42.00	420.00
103001	DIURNA	10	100%	53.00	530.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	10	100%	27.00	270.00
402164	UREA	10	100%	15.00	150.00
402050	CREATININA	10	100%	15.00	150.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	10	100%	16.00	160.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	10	100%	12.00	120.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	10	100%	12.00	120.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	10	100%	29.00	290.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	100%	17.00	170.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	10	100%	17.00	170.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	10	100%	17.00	170.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	10	100%	39.00	390.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	1	100%	296.00	296.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	100%	1 561.00	1 561.00
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	100%	260.00	260.00
1009110	NEFROSTOMIA	1	100%	1 008.00	1 008.00
102003	ATENCION DE NUTRICIONISTA	3	100%	17.00	51.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	17.70%	297.00	105.14

501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	17.70%	130.00	46.02			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	17.70%	27.00	4.78			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.00%	297.00	11.88			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	15.30%	27.00	8.26			
404023	HEMOCULTIVO	1	15.30%	55.00	8.42			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	15.30%	297.00	227.21			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	2.10%	297.00	24.95			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.50%	27.00	1.22			
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	4.50%	97.00	8.73			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	4.50%	297.00	53.46			
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	0.30%	561.00	1.68			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	0.30%	35.00	0.11			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	0.30%	297.00	4.46			
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.30%	42.00	0.13			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.30%	297.00	6.24			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	1.70%	27.00	0.92			
404023	HEMOCULTIVO	1	1.70%	55.00	0.94			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	1.70%	297.00	25.25			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	29.90%	27.00	8.07			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	29.90%	35.00	10.47			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	12.20%	27.00	6.59			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	12.20%	35.00	8.54			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	11.50%	27.00	3.11			
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	11.50%	35.00	4.03			
Subtotal					14 033.55			
Medicamentos								
Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00

Investigar para proteger la salud

47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	24	100.00%	5.46	131.04
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	17.70%	0.06	0.04
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.00%	5.46	0.22
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.00%	0.45	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	15.30%	8.66	26.50
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	15.30%	35.30	32.41
17773	Meropenem	1g	INY		5	15.30%	12.69	9.71
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	2.10%	5.46	0.46
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	2.10%	0.45	0.04
04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	0.30%	4.42	0.01
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.30%	7.73	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.70%	8.66	2.94
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	1.70%	35.30	3.60
17773	Meropenem	1g	INY		5	1.70%	12.69	1.08
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	47.60%	0.06	0.11
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	47.90%	0.39	1.12
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	16.70%	0.39	0.39
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	2.80%	1.25	0.04
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	13.90%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	3.50%	1.25	0.04
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	8.70%	0.09	0.13
Subtotal								1 716.96
Total								15 750.51



PATOLOGIA					
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis no visceral (ósea) y sin ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	42.00	420.00
103001	DIURNA	10	100%	53.00	530.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	10	100%	27.00	270.00
402164	UREA	10	100%	15.00	150.00
402050	CREATININA	10	100%	15.00	150.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	10	100%	16.00	160.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	10	100%	12.00	120.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	10	100%	12.00	120.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	10	100%	29.00	290.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	100%	17.00	170.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	10	100%	17.00	170.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	10	100%	17.00	170.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	10	100%	39.00	390.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	1	100%	296.00	296.00



300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	100%	1 561.00	1 561.00
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	100%	260.00	260.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	17.70%	297.00	105.14
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	17.70%	130.00	46.02
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	17.70%	27.00	4.78
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.00%	297.00	11.88
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	15.30%	27.00	8.26
404023	HEMOCULTIVO	1	15.30%	55.00	8.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	15.30%	297.00	227.21
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	2.10%	297.00	24.95
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.50%	27.00	1.22
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	4.50%	97.00	8.73
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	4.50%	297.00	53.46
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	0.30%	561.00	1.68
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	0.30%	35.00	0.11
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	0.30%	297.00	4.46
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.30%	42.00	0.13
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.30%	297.00	6.24
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	1.70%	27.00	0.92
404023	HEMOCULTIVO	1	1.70%	55.00	0.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	1.70%	297.00	25.25
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	29.90%	27.00	8.07
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	29.90%	35.00	10.47
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	12.20%	27.00	6.59
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	12.20%	35.00	8.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	11.50%	27.00	3.11
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	11.50%	35.00	4.03
Subtotal					12 974.55
Medicamentos					

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	17.70%	0.06	0.04
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.00%	5.46	0.22
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.00%	0.45	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	15.30%	8.66	26.50
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	15.30%	35.30	32.41
17773	Meropenem	1g	INY		5	15.30%	12.69	9.71
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	2.10%	5.46	0.46
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	2.10%	0.45	0.04
04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	0.30%	4.42	0.01
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.30%	7.73	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.70%	8.66	2.94
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	1.70%	35.30	3.60
17773	Meropenem	1g	INY		5	1.70%	12.69	1.08
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	47.60%	0.06	0.11
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	47.90%	0.39	1.12
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	16.70%	0.39	0.39
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	2.80%	1.25	0.04
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	13.90%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	3.50%	1.25	0.04
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	8.70%	0.09	0.13

Subtotal	1 716.96
Total	14 691.51

PATOLOGIA					
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis de ganglios linfáticos y con ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	42.00	420.00
103001	DIURNA	10	100%	53.00	530.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	10	100%	27.00	270.00
402164	UREA	10	100%	15.00	150.00
402050	CREATININA	10	100%	15.00	150.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	10	100%	16.00	160.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	10	100%	12.00	120.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	10	100%	12.00	120.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	10	100%	29.00	290.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	100%	17.00	170.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	10	100%	17.00	170.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	10	100%	17.00	170.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	10	100%	39.00	390.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00

810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050234	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	60%	1 512.00	907.20
050358	LINFADENECTOMÍA PÉLVICA BILATERAL	1	40%	1 616.00	646.40
1009110	NEFROSTOMIA	1	100%	1 008.00	1 008.00
102003	ATENCIÓN DE NUTRICIONISTA	3	100%	17.00	51.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	17.70%	297.00	105.14
501015	TRANSFUSIÓN DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	17.70%	130.00	46.02
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	17.70%	27.00	4.78
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.00%	297.00	11.88
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	15.30%	27.00	8.26
404023	HEMOCULTIVO	1	15.30%	55.00	8.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	15.30%	297.00	227.21
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	2.10%	297.00	24.95
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.50%	27.00	1.22
501009	TRANSFUSIÓN DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	4.50%	97.00	8.73
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	4.50%	297.00	53.46
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	0.30%	561.00	1.68
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	0.30%	35.00	0.11
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	0.30%	297.00	4.46
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.30%	42.00	0.13
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.30%	297.00	6.24
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	1.70%	27.00	0.92
404023	HEMOCULTIVO	1	1.70%	55.00	0.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	1.70%	297.00	25.25
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	29.90%	27.00	8.07
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	29.90%	35.00	10.47
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	12.20%	27.00	6.59
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	12.20%	35.00	8.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	11.50%	27.00	3.11

101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	11.50%	35.00	4.03
Subtotal								13 428.15
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	24	100.00%	5.46	131.04
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	17.70%	0.06	0.04
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.00%	5.46	0.22
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.00%	0.45	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	15.30%	8.66	26.50
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	15.30%	35.30	32.41
17773	Meropenem	1g	INY		5	15.30%	12.69	9.71
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	2.10%	5.46	0.46
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	2.10%	0.45	0.04
04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	0.30%	4.42	0.01
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.30%	7.73	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.70%	8.66	2.94
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	1.70%	35.30	3.60
17773	Meropenem	1g	INY		5	1.70%	12.69	1.08
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	47.60%	0.06	0.11
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	47.90%	0.39	1.12

05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	16.70%	0.39	0.39	
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	2.80%	1.25	0.04	
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	13.90%	0.07	0.04	
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	3.50%	1.25	0.04	
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	8.70%	0.09	0.13	
Subtotal								1 716.96	
Total								15 145.11	

PATOLOGIA					
Cáncer Uroterial de tracto urinario alto- Presenta metástasis de ganglios linfáticos y sin ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	42.00	420.00
103001	DIURNA	10	100%	53.00	530.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	10	100%	27.00	270.00
402164	UREA	10	100%	15.00	150.00
402050	CREATININA	10	100%	15.00	150.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	10	100%	16.00	160.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	10	100%	12.00	120.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	10	100%	12.00	120.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	10	100%	29.00	290.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	100%	17.00	170.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	10	100%	17.00	170.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	10	100%	17.00	170.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	10	100%	39.00	390.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00

1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050234	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	60%	¹ 512.00	907.20
050358	LINFADENECTOMÍA PÉLVICA BILATERAL	1	40%	¹ 616.00	646.40
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	17.70%	297.00	105.14
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	17.70%	130.00	46.02
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	17.70%	27.00	4.78
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.00%	297.00	11.88
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	15.30%	27.00	8.26
404023	HEMOCULTIVO	1	15.30%	55.00	8.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	15.30%	297.00	227.21
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	2.10%	297.00	24.95
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.50%	27.00	1.22
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	4.50%	97.00	8.73
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	4.50%	297.00	53.46
1119008	COLONOSCOPIA + DILATAACION	1	0.30%	561.00	1.68
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	0.30%	35.00	0.11
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	0.30%	297.00	4.46
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.30%	42.00	0.13
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.30%	297.00	6.24
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	1.70%	27.00	0.92
404023	HEMOCULTIVO	1	1.70%	55.00	0.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	1.70%	297.00	25.25
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	29.90%	27.00	8.07
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	29.90%	35.00	10.47

401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	12.20%	27.00	6.59
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	2	12.20%	35.00	8.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	11.50%	27.00	3.11
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	11.50%	35.00	4.03
Subtotal					12 369.15

Medicamentos

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	17.70%	0.06	0.04
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.00%	5.46	0.22
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.00%	0.45	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	15.30%	8.66	26.50
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	15.30%	35.30	32.41
17773	Meropenem	1g	INY		5	15.30%	12.69	9.71
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	2.10%	5.46	0.46
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	2.10%	0.45	0.04
04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	0.30%	4.42	0.01
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.30%	7.73	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.70%	8.66	2.94
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	1.70%	35.30	3.60
17773	Meropenem	1g	INY		5	1.70%	12.69	1.08
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	47.60%	0.06	0.11

05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	47.90%	0.39	1.12
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	16.70%	0.39	0.39
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	2.80%	1.25	0.04
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	13.90%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	3.50%	1.25	0.04
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	8.70%	0.09	0.13
Subtotal								1 716.96
Total								14 086.11

PATOLOGIA						
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis visceral (pulmón-hígado) y con ERA						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	42.00	420.00	
103001	DIURNA	10	100%	53.00	530.00	
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	10	100%	27.00	270.00	
402164	UREA	10	100%	15.00	150.00	
402050	CREATININA	10	100%	15.00	150.00	
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	10	100%	16.00	160.00	
402024	BILIRRUBINA TOTAL	10	100%	12.00	120.00	
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	10	100%	12.00	120.00	
402081	FOSFATASA ALCALINA	10	100%	29.00	290.00	
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	100%	17.00	170.00	
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	10	100%	17.00	170.00	
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	10	100%	17.00	170.00	
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	10	100%	39.00	390.00	

1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050375	RESECCIÓN MENOR DE HÍGADO METASTASECTOMÍA	1	40%	2 160.00	864.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	60%	1 561.00	936.60
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	60%	260.00	156.00
1009110	NEFROSTOMIA	1	100%	1 008.00	1 008.00
102003	ATENCION DE NUTRICIONISTA	3	100%	17.00	51.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	17.70%	297.00	105.14
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	17.70%	130.00	46.02
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	17.70%	27.00	4.78
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.00%	297.00	11.88
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	15.30%	27.00	8.26
404023	HEMOCULTIVO	1	15.30%	55.00	8.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	15.30%	297.00	227.21
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	2.10%	297.00	24.95
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.50%	27.00	1.22
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	4.50%	97.00	8.73
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	4.50%	297.00	53.46
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	0.30%	561.00	1.68
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	0.30%	35.00	0.11
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	0.30%	297.00	4.46
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.30%	42.00	0.13
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.30%	297.00	6.24
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	1.70%	27.00	0.92

404023	HEMOCULTIVO				1	1.70%	55.00	0.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL				5	1.70%	297.00	25.25
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	29.90%	27.00	8.07
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	29.90%	35.00	10.47
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				2	12.20%	27.00	6.59
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				2	12.20%	35.00	8.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	11.50%	27.00	3.11
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	11.50%	35.00	4.03
Subtotal								13 831.15
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	24	100.00%	5.46	131.04
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	17.70%	0.06	0.04
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.00%	5.46	0.22
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.00%	0.45	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	15.30%	8.66	26.50
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	15.30%	35.30	32.41
17773	Meropenem	1g	INY		5	15.30%	12.69	9.71
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	2.10%	5.46	0.46
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	2.10%	0.45	0.04
04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	0.30%	4.42	0.01
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.30%	7.73	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.70%	8.66	2.94

03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	1.70%	35.30	3.60
17773	Meropenem	1g	INY		5	1.70%	12.69	1.08
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	47.60%	0.06	0.11
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	47.90%	0.39	1.12
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	16.70%	0.39	0.39
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	2.80%	1.25	0.04
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	13.90%	0.07	0.04
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	3.50%	1.25	0.04
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	8.70%	0.09	0.13
Subtotal								1 716.96
Total								15 548.11

PATOLOGIA					
Cáncer Urotelial de tracto urinario alto- Presenta metástasis visceral (pulmón-hígado) y sin ERA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	42.00	420.00
103001	DIURNA	10	100%	53.00	530.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	10	100%	27.00	270.00
402164	UREA	10	100%	15.00	150.00
402050	CREATININA	10	100%	15.00	150.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	10	100%	16.00	160.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	10	100%	12.00	120.00
402025	BILIRRUBINA FRACCIONADA	10	100%	12.00	120.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	10	100%	29.00	290.00

402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	100%	17.00	170.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	10	100%	17.00	170.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	10	100%	17.00	170.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	10	100%	39.00	390.00
1114001	CISTOSCOPIA INCLUYE MEATOTOMIA	1	100%	248.00	248.00
1114006	FIBROURETEROSCOPIO	1	100%	325.00	325.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	100%	42.00	42.00
402054	DEPURACION DE CREATININA	15	100%	40.00	600.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	5	100%	368.00	1 840.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	5	100%	374.00	1 870.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	440.00	2 200.00
050375	RESECCIÓN MENOR DE HÍGADO METASTASECTOMÍA	1	40%	2 160.00	864.00
300145	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	1	60%	1 561.00	936.60
300151	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	60%	260.00	156.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	2	17.70%	297.00	105.14
501015	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE SANGRE TOTAL	2	17.70%	130.00	46.02
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	17.70%	27.00	4.78
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	1.00%	297.00	11.88
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	15.30%	27.00	8.26
404023	HEMOCULTIVO	1	15.30%	55.00	8.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	15.30%	297.00	227.21
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	2.10%	297.00	24.95
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.50%	27.00	1.22
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	4.50%	97.00	8.73
201001	CUARTO INDIVIDUAL	4	4.50%	297.00	53.46
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	0.30%	561.00	1.68
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL	1	0.30%	35.00	0.11
201001	CUARTO INDIVIDUAL	5	0.30%	297.00	4.46
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.30%	42.00	0.13

201001	CUARTO INDIVIDUAL				7	0.30%	297.00	6.24
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				2	1.70%	27.00	0.92
404023	HEMOCULTIVO				1	1.70%	55.00	0.94
201001	CUARTO INDIVIDUAL				5	1.70%	297.00	25.25
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	29.90%	27.00	8.07
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	29.90%	35.00	10.47
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				2	12.20%	27.00	6.59
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				2	12.20%	35.00	8.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				1	11.50%	27.00	3.11
101002	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL				1	11.50%	35.00	4.03
Subtotal								12 772.15
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
18051	Gemcitabina	1g	INY		48	100.00%	26.77	1 284.96
30951	Cisplatino	50mg	INY		18	100.00%	24.00	432.00
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	6	100.00%	5.46	32.76
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	17.70%	0.06	0.04
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	1.00%	5.46	0.22
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	1.00%	0.45	0.02
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	15.30%	8.66	26.50
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	15.30%	35.30	32.41
17773	Meropenem	1g	INY		5	15.30%	12.69	9.71
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	4	2.10%	5.46	0.46
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	4	2.10%	0.45	0.04
04291	Lactulosa	3.33g/5mL	SOL	180mL	1	0.30%	4.42	0.01
49561	Mupirocina	2g/100g	UNG	15g	1	0.30%	7.73	0.02

Investigar para proteger la salud

05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.70%	8.66	2.94	
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	6	1.70%	35.30	3.60	
17773	Meropenem	1g	INY		5	1.70%	12.69	1.08	
03552	Ferroso sulfato	300mg	TAB	Equiv. 60mg Fe	4	47.60%	0.06	0.11	
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	47.90%	0.39	1.12	
05161	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		6	16.70%	0.39	0.39	
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM	15g	1	2.80%	1.25	0.04	
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	13.90%	0.07	0.04	
01203	Betametasona	50mg/100g	CRM		1	3.50%	1.25	0.04	
04478	Loperamida	2mg	TAB		16	8.70%	0.09	0.13	
Subtotal								1 716.96	
Total								14 489.11	

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Josue LAYME RAMOS	Médico cirujano, metodólogo, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Líder metodológico
2	Stefany HUAMÁN CAMACHO	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Stefany SALVADOR SALVADOR	Obstetra, Salud pública	INS/CETS	Revisora metodológica
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico cirujano, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Administración y Gestión en salud, Auditor médico	INS/CETS	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
6	Atilio ROMERO PINEDA	Médico cirujano, especialista en materia oncológica	HNERM	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Patricia RIOJA VIERA	Médico cirujano, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo
8	Megaly Ruth HERNÁNDEZ PORTAL	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
9	María Luisa MERMA POLANCO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Blanca LUQUE CHAUCA	Lic. En enfermería, especialista en oncología	IAFAS SIS	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Maribel Marilú CASTRO REYES	Médico cirujano, especialista en gestión	IAFAS EsSalud	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Marylin BARRAGAN PACHECO	Médico cirujano	IAFAS SALUDPOL	Integrante del Grupo de Trabajo
13	Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Médico cirujano	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Josue LAYME RAMOS	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany SALVADOR SALVADOR	Revisora metodológica	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Atilio ROMERO PINEDA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Patricia RIOJA VIERA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Megaly Ruth HERNÁNDEZ PORTAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Blanca LUQUE CHAUCA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maribel Marilú CASTRO REYES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Marylin BARRAGAN PACHECO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

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

¿Debería usarse nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento en lugar de solamente gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1?

Población:	Adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino* como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1.
Intervención:	Nivolumab + Gemcitabina + Cisplatino, seguido de Nivolumab como monoterapia de mantenimiento
Comparador:	Gemcitabina + Cisplatino
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos grado 3 y 4
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDEME (necesidad no cubierta). - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).	- En el PNUME se cuenta con gemcitabina y cisplatino para cubrir la necesidad de esta población. - La quimioterapia basada en cisplatino es una opción terapéutica recomendada por guías internacionales.	El grupo de trabajo consideró por unanimidad que existe una alternativa de tratamiento para esta población.
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No lo sé	Sobrevida Global (% de muertes) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable HR: 0.78 (0.63 a 0.96) -9.1% muertes (-16.5% a -1.5%) Efecto deseable: No cuantificable	Seis miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran desconocidos. Por otro lado, dos instituciones refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran grandes basándose en los resultados de sobrevida global y que guías internacionales referentes recomiendan

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		fuertemente la intervención. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue efectos beneficiosos desconocidos .
Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - <u>No lo sé</u>	Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable RR: 1.19 (1.03 a 1.37) +9.8% muertes (+1.6% a +19.1%) Efecto indeseable: No cuantificable	De acuerdo con la evidencia con certeza muy baja presentada por el equipo metodológico, la totalidad del grupo de trabajo refirió que los efectos indeseables eran desconocidos. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por unanimidad, fue efectos indeseables desconocidos .
Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i> - <u>Muy baja</u> - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	- La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja. Por lo tanto, Certeza global de la evidencia: MUY BAJA	
Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - <u>No lo sé</u>	El balance de la magnitud de los efectos deseables (desconocido) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: No lo sé (desconocido)	Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos, los efectos indeseables (daños) como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, seis miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido. Por otro lado, dos miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance "probablemente favorece a la intervención" resaltando el balance positivo que presenta CHECKMATE 901 a favor de la intervención. Finalmente, por mayoría simple, el balance de efectos deseables e indeseables fue calificado como desconocido .
Nivel de innovación - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora	El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - <u>No lo sé</u> 	<p>El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos: No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como mantenimiento en la equidad en salud. La vía de administración de medicamentos en el grupo de intervención y en el grupo comparador es por perfusión endovenosa. Este contexto demanda que los pacientes se encuentren hospitalizados o acudan frecuentemente a IPRESS acondicionadas para ese fin. Adicionalmente, es posible que debido a la vigilancia de los eventos adversos relacionados a la inmunoterapia los pacientes tengan que asistir con mayor frecuencia o permanecer hospitalizados en dichas IPRESS.</p>	<p>El grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que el impacto de la intervención, nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento; en la equidad en salud es desconocido.</p>
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Costos extensos</u> - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre la intervención y el comparador es 332 052.69 soles en la variante evaluada con menor precio. El grupo de trabajo valoró el costo de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como mantenimiento como costos extensos.</p>	
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 	<p>No se hallaron estudios de costo efectividad en Perú o la región sobre el impacto de nivolumab en la población estudiada.</p> <p>Ningún estudio incluido</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

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

En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1; no se recomienda el uso de nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia de mantenimiento (**recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios:

Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos deseables (beneficios) como los efectos indeseables (daños) son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos son extensos, es una tecnología no innovadora y se desconoce el impacto de la equidad en salud. Dos miembros del grupo de trabajo recomendaron la TS debido a que sus valoraciones de criterios como efectos deseables, balance de efectos, nivel de innovación, equidad y/o costo-efectividad fueron a favor de la intervención en diferentes grados.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconoce.	En adultos con diagnóstico de carcinoma urotelial de tracto urinario alto metastásico, elegibles a quimioterapia basada en cisplatino como primera línea de tratamiento en un escenario metastásico, ECOG 0-1, la magnitud de los beneficios y daños de brindar nivolumab más gemcitabina y cisplatino, seguido de nivolumab como monoterapia en lugar de gemcitabina y cisplatino fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos y esta fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida considerando los efectos de los desenlaces críticos de supervivencia global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos al contexto nacional o regional.