

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 14-2024

Junio, 2024

**Pembrolizumab para personas menores de 18 años con cáncer colorrectal y metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán**

**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**





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la 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  
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 Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

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

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

Stefanny María Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Revisores

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

Karen Huamán Sánchez. Subdirectora II. 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-No Comercial-No Derivadas 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). Pembrolizumab para personas menores de 18 años con cáncer colorrectal y metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán. Elaborado por Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga, Stefanny María Huamán Camacho. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, abril de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°0 -2024.

**TABLA DE CONTENIDO**

SIGLAS Y ABREVIATURAS	8
MENSAJES CLAVE	9
RESUMEN EJECUTIVO	11
I INTRODUCCIÓN	18
I.1 Cuadro clínico	18
I.2 Tecnología sanitaria	20
I.3 Justificación de la evaluación	21
II OBJETIVOS	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	22
III.1 Formulación de pregunta PICO	22
III.2 Graduación de los desenlaces	23
IV METODOLOGÍA	24
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	24
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	28
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	29
IV.4 Costo-efectividad	31
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	32
V RESULTADOS	33
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	33
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	33
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	36
V.5 BALANCE DE EFECTOS	36
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	41
V.7 EQUIDAD	41
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	42
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	44
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	44
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	45
VIII CONCLUSIONES	46
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	47
X DECLARACIÓN DE INTERESES	48
XI FINANCIAMIENTO	48



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



XII REFERENCIAS

49

XIII ANEXOS

53

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

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

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- El cáncer colorrectal es una neoplasia maligna del colon o del recto. Según la Organización Mundial de la Salud es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda neoplasia con mayor mortalidad. En el año 2020, el Observatorio Global de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (GLOBOCAN) reportó 1 931 590 casos nuevos de cáncer colorrectal en todo el mundo y una incidencia estandarizada por edad de 19.6 por 100 000 personas-año. En cuanto a la mortalidad, en todo el mundo se reportó 935 173 muertes atribuibles a cáncer colorrectal y una incidencia de mortalidad estandarizada por edad de 9 por 100 000 personas-año. En Perú, para el año 2019, se reporta una prevalencia de cáncer colorrectal de 2.1 por 100 000 y una incidencia de 0.3 por 100 000 entre las personas menores de 20 años. Entre los peruanos con cáncer colorrectal menores de 20 años de edad, se reportó 5.04 años de vida saludable perdidos (AVISA) por 100 000 y 0.19 años vividos con discapacidad (AVD) por 100 000.
- El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1. En el Perú, el pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de discrepancias (dMMR) no extirpables o metastásicos, según lo determinado mediante prueba validada, que han progresado después del tratamiento previo y quienes no tienen alternativa de tratamiento satisfactoria; además, para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR no extirpable o metastásico, según lo determinado mediante prueba validada.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, P: Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán; I: Pembrolizumab ; C: Mejor terapia de soporte disponible; O: sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida, evento adverso de grado 3 o 4.
- No existe alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias para la población de interés de la pregunta PICO.
- No se encontraron estudios que valoren la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés

de la pregunta PICO. Por tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables de la TS, ni el balance de efectos, ni la certeza de la evidencia.

- El Grupo de Trabajo consideró a pembrolizumab como una tecnología sanitaria no innovadora, al no cumplir con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para la población de interés. El Grupo de Trabajo consideró desconocer el impacto de pembrolizumab en la equidad.
- A partir del análisis de costos, el grupo de trabajo consideró que la incorporación de pembrolizumab produce costos extensos.
- No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población de interés. El Grupo de Trabajo consideró desconocer la costo-efectividad de pembrolizumab en el contexto peruano al no haber encontrado algún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.
- Finalmente, el Grupo de Trabajo emitió una recomendación en contra del uso de pembrolizumab en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán (recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC).

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

El cáncer colorrectal es una neoplasia maligna del colon o del recto. Según la Organización Mundial de la Salud es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda neoplasia con mayor mortalidad. En el año 2020, el Observatorio Global de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (GLOBOCAN) reportó 1 931 590 casos nuevos de cáncer colorrectal en todo el mundo y una incidencia estandarizada por edad de 19.6 por 100 000 personas-año. En cuanto a la mortalidad, en todo el mundo se reportó 935 173 muertes atribuibles a cáncer colorrectal y una incidencia de mortalidad estandarizada por edad de 9 por 100 000 personas-año. En América Latina, se reportó un total de 103 954 nuevos casos de cáncer colorrectal, una incidencia estandarizada por edad de 18.5 por 100 000 personas-año, 52 013 muertes atribuibles a cáncer colorrectal y una incidencia de mortalidad estandarizada por edad de 8.9 por 100 000 personas-año. En Perú, para el año 2019, se reporta una prevalencia de cáncer colorrectal de 2.1 por 100 000 y una incidencia de 0.3 por 100 000 entre las personas menores de 20 años. Entre los peruanos con cáncer colorrectal menores de 20 años de edad se reportó 5.04 años de vida saludable perdidos (AVISA) por 100 000 y 0.19 años vividos con discapacidad (AVD) por 100 000.

#### Tecnología sanitaria

En el Perú, el pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de discrepancias (dMMR) no extirpables o metastásicos, según lo determinado mediante prueba validada, que han progresado después del tratamiento previo y quienes no tienen alternativa de tratamiento satisfactoria; además, para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR no extirpable o metastásico, según lo determinado mediante prueba validada.

#### Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante Oficio N°865-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab en este grupo de pacientes.

## METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre pembrolizumab considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos Evidence to decisión (EtD).

### Pregunta clínica y graduación de desenlaces

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

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

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL), y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 08 de abril de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo 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) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos absolutos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, previo a la formulación de recomendaciones, el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico a partir de diferencias mínimas importantes reportadas en la literatura y la opinión de expertos. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande.

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

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

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

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 08 de abril 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 definieron variantes clínicas basadas en estados de salud o situaciones de salud que provienen de la desagregación de la población de la pregunta PICO definida. Para cada una de las variantes clínicas se estableció un contenido prestacional constituido por los procedimientos médicos, medicamentos e insumos necesarios para su abordaje. Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

### Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 08 de abril de 2024.

### Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (HNERM), 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), de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (EsSalud) y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. 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:** Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes

progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán; **I:** Pembrolizumab ; **C:** Mejor terapia de soporte disponible; **O:** sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida, evento adverso de grado 3 o 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (sobrevida global, eventos adversos serios y calidad de vida) y desenlace importante (eventos adversos de grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

**Necesidad clínica:** Teniendo en cuenta que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, no existe alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias para dicha población de interés, por tanto, existe una necesidad clínica no cubierta.

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

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

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

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

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para la población de interés. Por mayoría de votos, el Grupo de Trabajo consideró desconocer el impacto de pembrolizumab en la equidad.

**Recursos necesarios (costos):** A partir del análisis de costos y por mayoría de votos, el grupo de trabajo consideró que la incorporación de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible produce costos extensos.

**Costo-efectividad:** No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población de interés. El Grupo de Trabajo consideró desconocer la costo-efectividad de pembrolizumab en el contexto peruano al no haber encontrado ningún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.

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

En personas menores de 18 años con cáncer colorrectal y metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, no se recomienda el uso de pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte disponible (**recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC**).

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar, ningún estudio incluido.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la población de interés.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC.</b>		

**PALABRAS CLAVES:** pembrolizumab, Keytruda, cáncer colorrectal, MSI-H, evaluación de tecnología sanitaria, pediátrico.

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia maligna del colon o del recto (1). A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda neoplasia con mayor mortalidad (2). En el año 2020, el Observatorio Global de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (GLOBOCAN) reportó 1 931 590 casos nuevos de cáncer colorrectal en todo el mundo y una incidencia estandarizada por edad de 19.6 casos por cada 100 000 personas-año. En cuanto a la mortalidad, en el mismo año, se reportaron 935 173 muertes atribuibles a cáncer colorrectal y una incidencia de mortalidad estandarizada por edad de 9 fallecimientos por cada 100 000 personas-año a nivel mundial. En la región de América Latina, se reportó un total de 103 954 casos nuevos de cáncer colorrectal, una incidencia estandarizada por edad de 18.5 casos por cada 100 000 personas-año, 52 013 muertes atribuibles a cáncer colorrectal y una incidencia de mortalidad estandarizada por edad de 8.9 fallecimientos por cada 100 000 personas-año (3).

En el año 2019, el Instituto de Evaluación y Métrica de Salud publicó su más reciente actualización del estudio de carga de enfermedad mundial. En ella, se reportó una prevalencia mundial para el cáncer colorrectal de 0.15% y una incidencia de 540 casos por cada 100 000 personas (4). En Perú, entre aquellas personas menores de 20 años, en el mismo año, se reportó una prevalencia de cáncer colorrectal de 2.1 casos por cada 100 000 personas y una incidencia de 0.3 casos por cada 100 000 personas. Asimismo, en personas del mismo grupo etario, se reportó que el CCR produjo 5.04 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas y 0.19 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100 000 personas (4).

Los factores de riesgo para el cáncer colorrectal pueden ser no modificables o modificables. Dentro de los factores de riesgo no modificables se ha descrito a la edad mayor de 50 años, tener antecedente personal o familiar de cáncer colorrectal o síndromes de origen genético como la poliposis adenomatosa familiar o el cáncer colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch); mientras que, entre los factores de riesgo modificables se ha reportado el tabaquismo, el consumo de alcohol, el sobrepeso/obesidad, la alimentación pobre en fibras y rica en grasas saturadas o consumo de carnes procesadas, la alimentación pobre en frutas y verduras; además de la poca actividad física (5).

Para diagnosticar cáncer colorrectal, se debe realizar la anamnesis y exploración física al paciente, complementando con la colonoscopia junto con una biopsia a la lesión sospechosa para la confirmación histopatológica (1,6). Los síntomas más frecuentes son los cambios en el hábito defecatorio, diarrea o constipación, estrechamiento de las heces, sangrado rectal, dolor abdominal, fatiga, cansancio, y pérdida de peso no intencional (7). Adicionalmente, se puede tomar exámenes de laboratorio como los test moleculares *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS), *Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog* (NRAS), *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B* (BRAF), *microsatellite instability* (MSI) y *mismatch repair* (MMR) y tomar imágenes mediante tomografía o resonancia magnética para poder realizar un adecuado estadiaje de la enfermedad (1,6).

Con respecto al estadiaje, el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) en su octava edición clasifica al cáncer colorrectal en 5 estadios: estadio 0, donde sólo hay carcinoma in situ; estadio I, donde el cáncer ha crecido hasta la submucosa; estadio II, donde el cáncer ha crecido más allá de la submucosa pudiendo llegar hasta la capa más externa del colon o recto; el estadio III, donde el cáncer puede llegar hasta la capa más externa del colon o recto y hay invasión de células cancerígenas en nódulos linfáticos cercanos o grasa linfática cercana; mientras que en el estadio IV se reporta metástasis distal a órganos o cavidad abdominoperitoneal (8,9).

El tratamiento del cáncer colorrectal depende del estadiaje, la posibilidad de reseccabilidad mediante cirugía o tratamiento quimioterápico sistémico. Específicamente, según la guía de práctica clínica (GPC) del manejo del cáncer colorrectal de la Red Nacional Integral del Cáncer de Estados Unidos publicada en 2024, en el tratamiento del cáncer colorrectal con inestabilidad microsatelital alta, si el cáncer colorrectal es reseccable, puede optarse por tratamiento quirúrgico y luego tratamiento adyuvante con quimioterápicos como el esquema FOLFOX [leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino] o CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino), o puede optarse por el tratamiento con inmunoterapia del inhibidor del punto de control, como pembrolizumab; mientras que, si el cáncer es irreseccable y el paciente es candidato a recibir inmunoterapia, el tratamiento será con inmunoterapia del inhibidor del punto de control, como pembrolizumab (10,11). Según la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica, la primera línea de tratamiento para el cáncer metastásico irreseccable en estadio IV con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) es pembrolizumab y como segunda línea es ipilimumab más nivolumab (12). Sin embargo, estas recomendaciones de las GPC no son específicas para el grupo etario menor de 18 años.

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas, que consideran que un nuevo tratamiento, pembrolizumab, con un mecanismo de acción específico, podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que la mejor terapia de soporte actualmente disponible para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital en población pediátrica, se realiza esta evaluación de ETS-EMC.

## I.2 Tecnología sanitaria

### **Pembrolizumab**

El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1, actúa sobre los ligandos PD-1/PD-L1 expresados por las células B y células, macrófagos y células dendríticas (13,14). El pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario "BE01015" por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de discrepancias (dMMR) no extirpables o metastásicos, según lo determinado mediante prueba validada, que han progresado después del tratamiento previo y quienes no tienen alternativa de tratamiento satisfactoria; además, para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR no extirpable o metastásico, según lo determinado mediante prueba validada (15).

Según la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), desde el año 2017, el pembrolizumab tiene autorización para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos, con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficientes en reparación de desajustes (dMMR) que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias (16).

Según la *European Medicines Agency's* (EMA), con información actualizada al año 2024, el pembrolizumab tiene autorización para el tratamiento sólo de adultos con cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR como primera línea de tratamiento o como tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico irresecable luego de terapia de combinación basada en fluoropirimidina. La EMA es explícita en señalar que la seguridad y eficacia de pembrolizumab en población menor de 18 años no ha sido establecida, a excepción de los pacientes pediátricos con melanoma o linfoma de Hodgkin clásico (17).

La dosis recomendada de pembrolizumab para pacientes pediátricos es de 2 mg/kg cada 3 semanas hasta un máximo de 200 mg, y hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inaceptable o hasta por 24 meses, según la ficha técnica aprobada por la DIGEMID (15). La ficha técnica de pembrolizumab reporta como reacciones adversas clínicamente significativas a las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune severas o fatales y las reacciones relacionadas a la perfusión. La ficha técnica refiere que pembrolizumab no tiene contraindicaciones (15).

**Tabla 1.** Costo anual por paciente de pembrolizumab en el Perú para personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán.

Nombre de la TS [presentación]	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada* *	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Pembrolizumab - Keytruda® [Vial de 100mg/4mL concentrado para solución de perfusión]	8 751.94	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)	14.45 viales	126 465.53

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

\*\*Fuente: ficha técnica de pembrolizumab aprobada por la DIGEMID. [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE0101\\_5\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE0101_5_V01.pdf)

### I.3 Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante Oficio N°865-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab en personas

menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto del uso de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

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

**Tabla 2.** Pregunta PICO inicial enviada por el Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM):

<b>Población</b>	Pacientes adolescentes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital con progresión de enfermedad luego de primera línea de quimioterapia.
<b>Intervención</b>	Pembrolizumab vía endovenosa
<b>Comparador</b>	Quimioterapia
<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. Además, se recopiló información sobre los desenlaces importantes para los pacientes mediante una

entrevista con un paciente y se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final. La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO que contó con la participación de la médica especialista en oncología pediátrica del HNERM y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura, la opinión del paciente, y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS-EMC. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

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

<b>Población</b>	Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable, con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán
<b>Intervención</b>	Pembrolizumab *
<b>Comparación</b>	Mejor terapia de soporte disponible**
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global</li><li>• Calidad de vida</li><li>• Eventos adversos serios</li><li>• Eventos adversos de grado 3 o 4</li></ul>

\* Dosis según ficha técnica: 2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg), hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses.

Fuente:

[https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01015\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01015_V01.pdf)

\*\* Mejor terapia de soporte disponible: incluye terapia paliativa.

### 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 (18). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Así, los

desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos y desenlaces importantes, mediante un diálogo deliberativo.

Los desenlaces de sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida fueron considerados desenlaces finales críticamente relevantes para los pacientes. Con respecto a la inclusión del desenlace subrogado de sobrevida libre de progresión dentro de los desenlaces priorizados para la pregunta PICO ajustada, se consideró que no es un desenlace válido, teniendo en cuenta la guía NCCN (10,11) y los criterios de IQWiG (límite inferior del IC 95 % del R mayor o igual de 0.85) (19), es decir, la sobrevida libre de progresión no ha demostrado alta correlación con el desenlace clínicamente relevante de sobrevida global, y por tanto, no será considerado como un desenlace válido. Se agrega los desenlaces críticos de eventos adversos serios y el desenlace importante de eventos adversos de grado 3 y 4, por considerarse desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes (**Tabla 4**).

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

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

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos de grado 3 o 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 pembrolizumab como tratamiento de personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL) y

LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 08 de abril de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 08 de abril de 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 controlados aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA de fase III y estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Asimismo, 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 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 la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección “V.3 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 (20), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (21) y *The Newcastle-Ottawa*

*Scale* (NOS) para la evaluación de estudios observacionales (22). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. La herramienta *Newcastle-Ottawa Scale* incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (22). Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

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

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (23). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

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

#### **F. Elaboración de tablas de evidencia**

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (24).

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

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

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

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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a umbrales clínicos, los cuales se establecieron antes de la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones del Grupo de trabajo.

Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Cada umbral se definió en base a diferencias mínimas importantes (DMI) reportadas en la literatura para cada desenlace o por experiencia clínica local en la población de interés para la presente ETS o en una población extrapolable a ella. Para identificar las DMI, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE y la base de datos de Cochrane. La estrategia de búsqueda se presenta en el **Anexo 1b**.

A partir de la búsqueda de evidencia se pudieron presentar 3 posibles escenarios. El primero corresponde al escenario en el cual se identifique evidencia que reporte el primer umbral (U1) que delimita la magnitud de un efecto trivial y pequeño, el segundo umbral (U2) que delimita la magnitud para un efecto moderado y el tercer umbral (U3) que delimita la magnitud para un efecto grande. En este primer escenario se utilizarán los valores reportados por la evidencia. En un segundo escenario, en el cual se encuentre un estudio que determine la DMI (U1) pero no reporte los U2 y U3, se utilizarán los valores que reporta la evidencia para establecer el U1 y se establecerán los U2 y U3 como saltos de diferencia mínima considerando el primer umbral como referencia. En un tercer escenario en el que no se encuentren estudios que determinen la DMI (U1), se utilizará el estudio que responda a la pregunta PICO para determinar las frecuencias del desenlace en el grupo control. A partir de ello, se consensuará el U1 con los especialistas clínicos y se establecerán los U2 y U3 como saltos de diferencia mínima considerando el primer umbral como referencia.

### **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 4 de marzo de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Así, también se tomó en consideración la consulta a los pacientes y sus familiares o cuidadores. Para ello, se entrevistó a un paciente con cáncer colorrectal previamente identificado por la institución solicitante de la ETS-EMC. Posterior al consentimiento del paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

#### IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de pembrolizumab al tratamiento de personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, 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 complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.

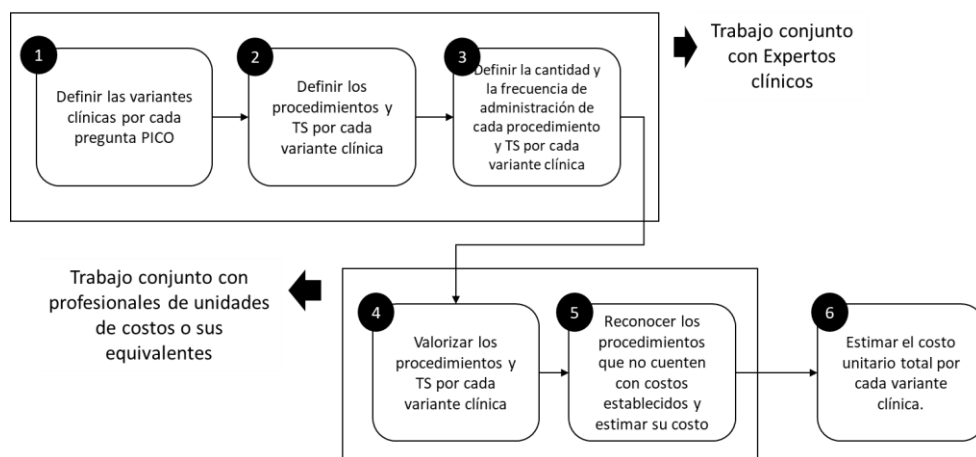
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS-EMC 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-EMC 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-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada 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 costado 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-

EMC. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otros.

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

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



Fuente: Elaboración propia

#### IV.4 Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de pembrolizumab en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación

Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de pembrolizumab para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 08 de abril de 2024, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

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

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

Para la evaluación de la necesidad clínica de pembrolizumab en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para pacientes con cáncer colorrectal irreseccable o metastásico con MSI-H (10,11), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de pembrolizumab, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en 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 08 de abril 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

Según la GPC de la NCCN 2024, para aquellos pacientes con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica irresecable con inestabilidad microsatelital que progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-FU, capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, se recomienda el uso de cetuximab o panitumumab o fruquintinib, regorafenib o trifluridina más tipiracil más bevacizumab o mejor terapia de soporte (cuidado paliativo) (10,11). Ninguno de los esquemas terapéuticos recomendados se encuentran disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias (25).

Considerando la información previa, el Grupo de Trabajo valoró este criterio como “**no existe alternativa**” (necesidad no cubierta) por unanimidad.

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

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

Se identificaron 297 artículos procedentes de 4 bases de datos, de los cuales 7 fueron excluidos por ser duplicados y 9 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 9 artículos, ninguno de ellos fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por no brindar información que permita responder a la pregunta PICO de interés. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos, consultar el **Anexo 2 y 3**.

## B. Características de los estudios identificados

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

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

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

## D. Principales resultados

1. **Sobrevida global:** No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.
2. **Eventos adversos serios:** No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.
3. **Calidad de vida:** No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.
4. **Eventos adversos de grado 3 o 4:** No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.

## E. Tabla de evidencia GRADE

Tabla 6. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

<b>Población:</b> Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán <b>Intervención:</b> Pembrolizumab <b>Comparador:</b> Mejor terapia de soporte disponible <b>Bibliografía por desenlace:</b> No se encontraron estudios que respondan a la PICO de la presente ETS-EMC.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	<u>Intervención:</u> Pembrolizumab	<u>Comparación:</u> Mejor terapia de soporte disponible	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global								No se encontraron estudios.
Eventos adversos serios								No se encontraron estudios.
Calidad de vida								No se encontraron estudios.
Eventos adversos de grado 3 o 4								No se encontraron estudios.

## V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró este criterio como “ningún estudio incluido”.

## V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Sólo se identificó un resultado de la revisión bibliográfica el cual no fue relevante para establecer la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC. Asimismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes y la perspectiva del paciente para conocer la importancia relativa que le otorga a los desenlaces (ver **Tabla 4**).

### B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia (26). Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande como se detalla en la sección de métodos.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS-EMC o en poblaciones similares. Producto de la búsqueda, no se encontraron estudios que proporcionaran información directa de las diferencias mínimas importantes para los desenlaces de sobrevida global, eventos adversos serios ni calidad de vida. Como no se encontró información relevante para el establecimiento de los umbrales clínicos, se optó por construir los umbrales a partir de evidencia próxima a la población de la pregunta PICO, asociado a la experiencia clínica local (ver **Tabla 7**). Sólo se encontró evidencia indirecta para establecer el riesgo basal para el desenlace de sobrevida global. No se encontró información indirecta para establecer riesgo basal y umbrales para los desenlaces de eventos adversos serios ni calidad de vida. En el caso del desenlace de eventos adversos serios, el representante de RON sugirió establecer el riesgo basal para el grupo de comparación (mejor terapia de soporte disponible) en 1%. En el caso de calidad de vida, al no encontrarse estudios

de algún instrumento validado en la población de interés de la pregunta PICO, no se pudo determinar umbrales. La información sobre las diferencias mínimas importantes fue presentada al Grupo de Trabajo (ver **Tabla 8**).

**Tabla 7.** Riesgo basal y umbrales propuestos como referencia según la literatura revisada

Desenlace	Riesgo basal	Umbrales	Comentario	Fuente
Sobrevida global	60.3% aproximadamente (a los 5 años de seguimiento)	No se encontró información al respecto.	Este estudio no tenía resultados ni para riesgo basal ni para umbrales específicos para la población de interés de la pregunta PICO. Las características de la población de este estudio eran: 47% con metástasis distal (Estadio IV), 43% era <18 años, rango de 8 a 20 años de edad. Además, 47% tenía metástasis sincrónica; 11% (8/70) metástasis peritoneal; 22% (16/70) metástasis abdominoperineal, 71% (5/7) con MSI-H, 80% recibieron quimioterapia.	Zhou C, Xiao W, Wang X, Chen H, Niu S, Wang Q, Chang H, Wu X, Ding P, Pan Z, Wan X, Bao Y, Gao Y. Colorectal cancer under 20 years old: a retrospective analysis from three tertiary hospitals. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2021 Apr;147(4):1145-1155. doi: 10.1007/s00432-020-03397-2. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32968876; PMCID: PMC7954766 (27).
	40% (a los 5.6 años de seguimiento)	No se encontró información al respecto.	Este estudio no tenía resultados ni para riesgo basal ni para umbrales específicos para la población de interés de la pregunta PICO. Las características de la población de este estudio eran: Pacientes pediátricos con cáncer colorrectal, Clínica de Riesgo de Cáncer Familiar, de enero de 2002 a enero de 2016, 9-17 años, 100% estadio III, 80% con estabilidad microsatelital.	Cortez-Pinto J, Claro I, Francisco I, Lage P, Filipe B, Rodrigues P, Chaves P, Albuquerque C, Dias Pereira A. Pediatric Colorectal Cancer: A Heterogenous Entity. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2020 Mar;42(2):131-135. doi: 10.1097/MPH.0000000000001526. PMID: 31205225 (28).
Calidad de vida	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace de manera directa o indirecta.			
Eventos adversos serios	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace de manera directa o indirecta.			

El 27 de marzo del 2024, se llevó a cabo la reunión para la determinación de los umbrales de significancia clínica para cada desenlace crítico. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (HNERM), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública del Seguro Social de Salud (EsSalud), de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional del Ministerio de Salud (DGAIN).

A continuación, se detallan los umbrales clínicos establecidos para cada desenlace crítico (ver **Tabla 8**):

**Tabla 8.** Determinación de umbrales para cada desenlace crítico.

Desenlace	Efecto esperado con mejor terapia de soporte disponible	Dirección del efecto	Efecto esperado con pembrolizumab			
			Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida-mortalidad	50 % (mediana de seguimiento de 5 años)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 6 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 6 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 12 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 18 %
		Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 6 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 6 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 12 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 18 %
Sobrevida - tiempo de supervivencia	23.4 meses (mediana de seguimiento de 31 meses)	Beneficio	Incremento de la supervivencia < 5 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 5 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 10 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 15 meses
		Daño	Disminución de la supervivencia < 5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 10 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 15 meses
Eventos adversos serios	1 %	Beneficio	Disminución absoluta de eventos adversos serios < 2 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 2 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 4 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 6 %
		Daño	Incremento absoluto de eventos adversos serios < 2 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 2 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 4 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 6 %
Calidad de vida	No se encontraron estudios. No se pudo establecer umbrales para este desenlace.					

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de pembrolizumab en comparación con mejor terapia de soporte disponible como tratamiento para personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 10 de abril del 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (HNERM), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública del Seguro Social de Salud (EsSalud) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional del Ministerio de Salud (DGAIN).

Si se hubiera encontrado estudios sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab en la población de interés de la pregunta PICO, presentado en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, este cuerpo de evidencia sería utilizado junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Tabla 8**), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, para obtener las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (ver **Tabla 9**). Sin embargo, en la presente evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio, no se encontraron estudios para ninguno de los desenlaces de la pregunta PICO, por tanto, no se pudo determinar las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico.

**Tabla 9.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de pembrolizumab comparado con mejor terapia de soporte disponible.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global mortalidad [CRÍTICO]	-	No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.
Sobrevida global tiempo de sobrevida	-	No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
[CRÍTICO]		
<b>Calidad de vida</b> [CRÍTICO]	No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.	
<b>Eventos adversos serios</b> [CRÍTICO]	No se encontraron estudios para este desenlace en la población de interés de la pregunta PICO.	

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confianza.

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

En la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), el grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción de “**No lo sé**” debido a que no se encontraron estudios para informar sobre los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global ni calidad de vida.

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

En la valoración del criterio de efectos indeseables (daños), el grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción de “**No lo sé**” debido a que no se encontraron estudios para informar sobre los efectos en el desenlace crítico de eventos adversos serios ni en el desenlace importante de eventos adversos de grado 3 o 4.

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

Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables en la población de interés, el grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción de “**No lo sé**”.

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada (26). Teniendo en consideración ello, la decisión del Grupo de Trabajo fue considerar a pembrolizumab como una tecnología “no innovadora” por unanimidad basándose en la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Esta falta de información no permite determinar el balance de efectos ni la certeza global de la evidencia, los cuales son requisitos para conocer el nivel de innovación de la TS.

## V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (26). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud en las personas menores de 18 años con cáncer colorrectal y metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán.

Se le 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? Por mayoría de votos, se concluyó que “**no se sabe**” si el uso de la tecnología sanitaria aumenta la equidad. Cuatro miembros consideraron “no lo sé”, mientras que el representante de la institución solicitante (HNERM) mencionó que la disponibilidad de la tecnología sanitaria evaluada “probablemente aumenta” el acceso de la población a un tratamiento.

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Se definieron cuatro variantes clínicas de la pregunta PICO (**Anexo 5a**). La estimación de costos unitarios totales para las variantes clínica consideradas en estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo de personas menores de 18 años con cáncer colorrectal sincrónico, con metástasis abdominoperitoneal irresecable, con inestabilidad

microsatelital, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán fue:

**Tabla 10.** Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de personas menores de 18 años con cáncer colorrectal sincrónico, con metástasis abdominoperitoneal irresecable, con inestabilidad microsatelital, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán

Variante clínica		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Personas menores de 18 años con CCRm - con obstrucción intestinal (Pembrolizumab)	Rebagliati	S/ 52,567.50	S/ 131,356.88	S/ <b>183,924.38</b>
Personas menores de 18 años con CCRm - sin obstrucción intestinal (Pembrolizumab)	Rebagliati	S/ 50,662.50	S/ 126,794.38	S/ <b>177,456.88</b>
Personas menores de 18 años con CCRm - con obstrucción intestinal (MTSD)	Rebagliati	S/ 54,308.80	S/ 25,210.61	S/ <b>79,519.41</b>
Personas menores de 18 años con CCRm - sin obstrucción intestinal (MTSD)	Rebagliati	S/ 52,403.80	S/ 25,210.94	S/ <b>77,614.74</b>

**Abreviaturas:** **CCRm:** cáncer colorrectal metastásico; **MTSD:** mejor terapia de soporte disponible.

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

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento a una persona menor de 18 años con cáncer colorrectal sincrónico, con metástasis abdominoperitoneal irresecable, con inestabilidad microsatelital, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, que son elegibles a terapia intensiva y presentan obstrucción intestinal entre pembrolizumab vs la mejor terapia de soporte disponible es de S/. 104,404.96 más.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento a una persona menor de 18 años con cáncer colorrectal sincrónico, con metástasis abdominoperitoneal irresecable, con inestabilidad microsatelital, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, que son elegibles a terapia intensiva y no presentan

obstrucción intestinal entre pembrolizumab vs la mejor terapia de soporte disponible es de S/. 99, 842.14 más.

**Tabla 11.** Diferencia de costos entre pembrolizumab vs la mejor terapia de soporte disponible

Variante clínica		Pembrolizumab	MTSD	Diferencia de costos (S/.) Pembrolizumab - MTSD
Personas menores de 18 años con CCRm - con obstrucción intestinal	Rebagliati	183,924.38	79,519.40	104,404.96
Personas menores de 18 años con CCRm - sin obstrucción intestinal	Rebagliati	177,456.88	77,614.73	99,842.14

**Abreviaturas:** **CCRm:** cáncer colorrectal metastásico; **MTSD:** mejor terapia de soporte disponible.

Tomando en cuenta la información antes descrita, por mayoría de votos, el Grupo de Trabajo consideró que pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible generaba “**costos extensos**”. La votación fue: 3 votos para “costos extensos”, 2 votos para “costos moderados” y 1 voto para “varía”. Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria oncológica definida en 9 UIT (S/. 46 350) (29), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC (30) quienes consideran como segundo umbral al doble del primer umbral, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos. La representante de FISSAL justificó su voto considerando que el costo variaba según la condición de cada paciente. El representante de RON justificó su votación mencionando que debió agregarse información sobre eventos adversos. La representante de la IPRESS justificó su votación teniendo en cuenta que el paciente es joven y cabía la posibilidad de brindarle calidad de vida.

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

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

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.** Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

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

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, no se recomienda el uso de pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte disponible (**recomendación en contra de la**

**intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC).**

### Comentarios:

La recomendación final formulada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC está basada en una votación por mayoría: cinco miembros del Grupo de Trabajo concluyeron en no recomendar la intervención evaluada y un miembro concluyó en recomendarla.

### 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
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la población de interés.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluído	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC)</b>		

## VIII CONCLUSIONES

- El cáncer colorrectal es una neoplasia maligna del colon o del recto. Según la Organización Mundial de la Salud es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda neoplasia con mayor mortalidad.
- El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1.

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar el uso de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible como tratamiento para las personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán; bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- En el año 2019, el Instituto de Evaluación y Métrica de Salud estimó 5.04 años de vida saludable perdidos (AVISA) por 100 000 y 0.19 años vividos con discapacidad (AVD) por 100 000 entre la población peruana menor de 20 años de edad con cáncer colorrectal.
- **No existe alternativas terapéuticas** disponibles en el PNUME ni en las listas complementarias para la población de interés de la pregunta PICO, por tanto, existe una necesidad clínica no cubierta.
- No se encontraron estudios que valoren la seguridad y eficacia de pembrolizumab en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la pregunta PICO. Por tanto, **se desconocen los efectos deseables e indeseables de la TS**, así como también **se desconoce el balance de efectos**. Asimismo, tampoco se pudo determinar la certeza de la evidencia al **no haber encontrado algún estudio**.
- El Grupo de Trabajo consideró a pembrolizumab como una **tecnología sanitaria no innovadora**.
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para la población de interés. El Grupo de Trabajo consideró **desconocer el impacto de pembrolizumab en la equidad**.
- A partir del análisis de costos y por mayoría de votos, el grupo de trabajo consideró que la incorporación de pembrolizumab produce **costos extensos**.
- No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población de interés. El Grupo de Trabajo consideró **desconocer la costo-efectividad** de pembrolizumab en el contexto peruano al no haber encontrado algún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.
- Finalmente, el Grupo de Trabajo emitió una recomendación en contra del uso de pembrolizumab en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán (recomendación en contra

de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC).

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

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol</b>	<b>Contribución</b>
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Stefanny María HUAMAN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Ligia Estefanía RÍOS LÓPEZ	Médico, especialista en materia oncológica, Representante de la IPRESS solicitante (HNERM), Grupo de Trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
Fanny, TARRILLO LEIVA	Médico, especialista en materia oncológica, Representante de la IPRESS solicitante (HNERM), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Rodrigo MOTTA GUERRERO	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
Virgilio, FAILOC ROJAS	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

Luis CHÁVEZ GRANADOS	Representante de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – EsSalud	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Arturo VEGA RENGIFO	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

## X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

## XI FINANCIAMIENTO

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

## XII REFERENCIAS

1. Dynamed. Colorectal Cancer [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/colorectal-cancer>
2. World Health Organization. Colorectal cancer [Internet]. 2024 [citado 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
3. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut. 1 de febrero de 2023;72(2):338-44.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2024 [citado 4 de abril de 2024]. Global Burden Disease. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
5. CDC. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer colorrectal? | CDC [Internet]. 2023 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/spanish/cancer/colorectal/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/colorectal/basic_info/risk_factors.htm)
6. American Cancer Society. Testing for Colorectal Cancer | How Is Colorectal Cancer Diagnosed? [Internet]. [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
7. American Cancer Society. Colorectal Cancer Signs and Symptoms | Signs of Colorectal Cancer [Internet]. 2024 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>

8. American Cancer Society. Etapas del cáncer colorrectal | Estadificación del cáncer de recto / colon [Internet]. 2024 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>
9. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. junio de 2018;25(6):1454-5.
10. NCCN. NCCN. 2024 [citado 4 de marzo de 2024]. Colon Cancer NCCN Guidelines. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
11. NCCN. NCCN. 2024 [citado 4 de marzo de 2024]. Rectal cancer NCCN Guidelines. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
12. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. enero de 2023;34(1):10-32.
13. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccines Immunother. noviembre de 2016;12(11):2777-89.
14. Motta R, Cabezas-Camarero S, Torres-Mattos C, Riquelme A, Calle A, Figueroa A, et al. Immunotherapy in microsatellite instability metastatic colorectal cancer: Current status and future perspectives. J Clin Transl Res. 26 de agosto de 2021;7(4):511-22.
15. DIGEMID. FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD KEYTRUDA® PEMBROLIZUMAB 100mg/4mL Concentrado para Solución para Perfusión [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01015\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01015_V01.pdf)
16. FDA O of the. Pediatric Oncology Drug Approvals. FDA [Internet]. enero de 2024 [citado 13 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/pediatric-oncology-drug-approvals>
17. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion [Internet]. 2024. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.
19. IQWiG. Validity of surrogate endpoints in oncology [Internet]. 2011. Disponible en: [https://www.iqwig.de/download/a10-05\\_executive\\_summary\\_v1-1\\_surrogate\\_endpoints\\_in\\_oncology.pdf](https://www.iqwig.de/download/a10-05_executive_summary_v1-1_surrogate_endpoints_in_oncology.pdf)
20. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de abril de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834>

21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
22. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
23. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401-6.
24. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2020;119:126-35.
25. DIGEMID. Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales para el sector salud. [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Normatividad/2023/ANEXO\\_RM\\_633-2023-MINSA.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Normatividad/2023/ANEXO_RM_633-2023-MINSA.pdf)
26. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>
27. Zhou C, Xiao W, Wang X, Chen H, Niu S, Wang Q, et al. Colorectal cancer under 20 years old: a retrospective analysis from three tertiary hospitals. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(4):1145-55.
28. Cortez-Pinto J, Claro I, Francisco I, Lage P, Filipe B, Rodrigues P, et al. Pediatric Colorectal Cancer: A Heterogenous Entity. *J Pediatr Hematol Oncol*. marzo de 2020;42(2):131-5.
29. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1>
30. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv*. 26 de agosto de 2022;6(17):4915-23.
31. Boutros A, Bottini A, Rossi G, Tanda ET, Spagnolo F, Barletta G, et al. Neuromuscular and cardiac adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of individual cases from multiple institutions and literature. *ESMO Open*. febrero de 2023;8(1):100791.
32. Brahmer JR, Long GV, Hamid O, Garon EB, Herbst RS, Andre T, et al. Safety profile of pembrolizumab monotherapy based on an aggregate safety evaluation of 8937 patients. *Eur J Cancer*. marzo de 2024;199:113530.



33. Djerroudi L, Masliah-Planchon J, Brisse HJ, El Zein S, Helfre S, Tzanis D, et al. Metastatic Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors With Microsatellite Instability Within Lynch Syndrome Successfully Treated With Anti-PD1 Pembrolizumab. *JCO Precis Oncol.* enero de 2023;(7):e2200627.
34. Huang S, Bai X, Fang T, Guo Y, Zheng K, Lin X. Gastrointestinal toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis leveraging VigiBase, the WHO Adverse Drug Reaction Database. *J Zhejiang Univ-Sci B.* febrero de 2021;22(2):156-64.
35. K A, E O, H T, K N, D A, T K, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci [Internet].* marzo de 2021 [citado 22 de abril de 2024];112(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403729/>
36. Li S hui, Li YW, Li YJ, Liu LB, Zhang Q, Lu D. A Retrospective Study of Anlotinib Combined with Anti-PD-1 Inhibitors in the 2nd or Later-Line Treatment of Advanced Solid Tumors. *Int J Gen Med.* octubre de 2023;Volume 16:4485-98.
37. Rede SM, Deshpande SR, Shaikh N, Patil JD, Devarshi SP, Kannur D, et al. PRESCRIPTION ANALYSIS AND MONITORING OF ADVERSE DRUG REACTIONS OF ANTICANCER AGENTS IN TERTIARY CARE HOSPITAL | INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH [Internet]. 2023 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: <https://ijpsr.com/bft-article/prescription-analysis-and-monitoring-of-adverse-drug-reactions-of-anticancer-agents-in-tertiary-care-hospital/>
38. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials. *Ther Adv Med Oncol.* enero de 2020;12:175883592093761.
39. Ziranu P, Pretta A, Pozzari M, Maccioni A, Badiali M, Fanni D, et al. CDX-2 expression correlates with clinical outcomes in MSI-H metastatic colorectal cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Sci Rep.* 16 de marzo de 2023;13(1):4397.

**XIII ANEXOS**
**ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**
**Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 08/04/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 08/04/2024			
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Resultados</b>
Población	1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Colorectal Neoplasm* [tw] OR Colorectal Tumor* [tw] OR Colorectal Cancer* [tw] OR Colorectal Carcinoma* [tw] OR "Rectal Neoplasms"[Mesh] OR rectal neoplasm* [tw] OR Rectum Neoplasm* [tw] OR Rectal Tumor* [tw] OR "Cancer of Rectum" [tw] OR Rectal Cancer* [tw] OR Rectum Cancer [tw] OR "Cancer of the Rectum" [tw] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" [tw] OR "Lynch Syndrome" [tw] OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer" [tw]	297,693
	2	"Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*"[Text Word] OR "preschool"[Text Word] OR "pre school*"[Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescenc*"[Text Word] OR "teen*"[Text Word] OR "preteen*"[Text Word] OR "pre teen*"[Text Word] OR "youth*"[Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[Text Word] OR "paediatric*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "neonat*"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "postnatal*"[Text Word] OR "peri natal*"[Text Word] OR "post natal*"[Text Word] OR "postpartum"[Text Word] OR "boy"[Text Word] OR "baby"[Text Word] OR "babies"[Text Word] OR "toddler*"[Text Word] OR "boys"[Text Word] OR "boyhood"[Text Word] OR "girl"[Text Word] OR "girls"[Text Word] OR "girlhood"[Text Word] OR "Kid"[Text Word] OR "kids"[Text Word] OR "school age*"[Text Word] OR "schoolchild*"[Text Word] OR "junior*"[Text Word] OR "juvenil*"[Text Word] OR "minor"[Text Word] OR "pre pubert*"[Text Word] OR "prepubert*"[Text Word] OR "prepubescent"[Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*"[Text Word] OR "pubescent*"[Text Word] OR "pueril*"[Text Word] OR "sibling*"[Text Word]	5,425,166
Intervención	3	"pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab [tw] OR Keytruda [tw] OR lambrolizumab [tw] OR MK-3475 [tw] OR SCH-900475 [tw]	10,009
Final	4	#1 AND #2 AND #3	14

<b>Base de datos:</b> Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)			
<b>Plataforma:</b> The Cochrane Library			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 08/04/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 08/04/2024			
Concepto	N°	Estrategia	Resultados
Población	1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	12651
	2	Colorectal Neoplasm* OR Colorectal Tumor* OR Colorectal Cancer* OR Colorectal Carcinoma*	21486
	3	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees	2855
	4	rectal neoplasm* OR Rectum Neoplasm* OR Rectal Tumor* OR "Cancer of Rectum" OR Rectal Cancer* OR Rectum Cancer OR "Cancer of the Rectum"	9684
	5	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis] explode all trees	99
	6	"Familial Nonpolyposis Colon Cancer" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" OR "Lynch Syndrome" OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer"	180
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	28904
	8	[mh Child] OR child*:ti,ab,kw OR [mh "child, preschool"] OR ("preschool" NEXT child*):ti,ab,kw OR preschool:ti,ab,kw OR ("pre" NEXT school*):ti,ab,kw OR [mh Infant] OR infan*:ti,ab,kw OR [mh Adolescent] OR adolescen*:ti,ab,kw OR teen*:ti,ab,kw OR preteen*:ti,ab,kw OR ("pre" NEXT teen*):ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR [mh Pediatrics] OR pediatric*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR perinatal*:ti,ab,kw OR neonat*:ti,ab,kw OR newborn*:ti,ab,kw OR postnatal*:ti,ab,kw OR ("peri" NEXT natal*):ti,ab,kw OR ("post" NEXT natal*):ti,ab,kw OR postpartum:ti,ab,kw OR boy:ti,ab,kw OR baby:ti,ab,kw OR babies:ti,ab,kw OR toddler*:ti,ab,kw OR boys:ti,ab,kw OR boyhood:ti,ab,kw OR girl:ti,ab,kw OR girls:ti,ab,kw OR girlhood:ti,ab,kw OR Kid:ti,ab,kw OR kids:ti,ab,kw OR ("school" NEXT age*):ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR junior*:ti,ab,kw OR juvenil*:ti,ab,kw OR minor:ti,ab,kw OR ("pre" NEXT pubert*):ti,ab,kw OR prepubert*:ti,ab,kw OR prepubescent:ti,ab,kw OR [mh Puberty] OR pubert*:ti,ab,kw OR pubescent*:ti,ab,kw OR pueril*:ti,ab,kw OR sibling*:ti,ab,kw	401974
Intervención	9	pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475	3155
Final		#7 AND #8 AND #9	9

**Base de datos:** LILACS

<b>Plataforma:</b> Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 08/04/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 08/04/2024			
Concepto	N°	Estrategia	Resultados
Población	1	Colorectal Neoplasm\$ OR Colorectal Tumor\$ OR Colorectal Cancer\$ OR Colorectal Carcinoma\$ OR rectal neoplasm\$ OR Rectum Neoplasm\$ OR Rectal Tumor\$ OR "Cancer of Rectum" OR Rectal Cancer\$ OR Rectum Cancer OR "Cancer of the Rectum" OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis" OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" OR "Lynch Syndrome" OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer"	5 159
Intervención	2	pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475" OR "SCH-900475"	10 106
Final	3	#1 AND #2	29

<b>Base de datos:</b> EMBASE			
<b>Plataforma:</b> www-embase-com			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 08/04/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 08/04/2024			
Concepto	N°	Estrategia	Resultados
Población	1	'colorectal neoplasms'/exp OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal cancer*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'rectal neoplasms'/exp OR 'rectal neoplasms' OR 'rectal neoplasm*' OR 'rectum neoplasm*' OR 'rectal tumor*' OR 'cancer of rectum' OR 'rectal cancer*' OR 'rectum cancer'/exp OR 'rectum cancer' OR 'cancer of the rectum'/exp OR 'cancer of the rectum' OR 'colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis'/exp OR 'colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis' OR 'hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms'/exp OR 'hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms' OR 'lynch syndrome'/exp OR 'lynch syndrome' OR 'lynch cancer family syndrome i' OR 'familial nonpolyposis colon cancer' OR 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer'/exp OR 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer' OR 'colorectal cancer hereditary nonpolyposis' OR 'hereditary nonpolyposis colon cancer'/exp OR 'hereditary nonpolyposis colon cancer'	514 281
	2	'child'/exp OR child* OR 'child, preschool'/exp OR 'preschool child*' OR preschool OR 'pre school*' OR 'infant'/exp OR infan* OR 'adolescent'/exp OR adolescen* OR teen* OR preteen* OR 'pre teen*' OR youth* OR	7 223 451

		'pediatrics'/exp OR pediatric* OR paediatric* OR perinatal* OR neonat* OR newborn* OR postnatal* OR 'peri natal*' OR 'post natal*' OR postpartum OR boy OR baby OR babies OR toddler* OR boys OR boyhood OR girl OR girls OR girlhood OR kid OR kids OR 'school age*' OR schoolchild* OR junior* OR juvenil* OR minor OR 'pre pubert*' OR prepubert* OR prepubescent OR 'puberty'/exp OR pubert* OR pubescent* OR pueril* OR sibling*	
Intervención	3	pembrolizumab:tn OR pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR 'mk 3475' OR 'sch 900475'	42 827
Final	4	#1 AND #2 AND #3	245

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes**

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 25 de marzo de 2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 25/03/2024			
Concepto	N°	Estrategia	Resultados
Población	1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Colorectal Neoplasm* [tw] OR Colorectal Tumor* [tw] OR Colorectal Cancer* [tw] OR Colorectal Carcinoma* [tw] OR "Rectal Neoplasms"[Mesh] OR rectal neoplasm* [tw] OR Rectum Neoplasm* [tw] OR Rectal Tumor* [tw] OR "Cancer of Rectum" [tw] OR Rectal Cancer* [tw] OR Rectum Cancer [tw] OR "Cancer of the Rectum" [tw] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" [tw] OR "Lynch Syndrome" [tw] OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer" [tw]	297,063
	2	"Microsatellite Instability"[Mesh] OR Microsatellite Instability [tw] OR "MSI" [tw] OR "MSI-H" [tw]	17,882
DMI	3	"Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*" [Text Word] OR "minimal important difference*" [Text Word] OR "minimal clinically important difference*" [Text Word] OR "minimally clinically important difference*" [Text Word] OR "minimal clinically significant difference*" [Text Word] OR "minimal clinically important improvement" [Text Word] OR "clinically important difference*" [Text Word]	8,251
Final	4	#1 AND #2 AND #3	0

**Base de datos:** Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

<b>Plataforma:</b> The Cochrane Library			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 25/03/2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 25/03/2024			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	469 570
	2	Colorectal Neoplasm* OR Colorectal Tumor* OR Colorectal Cancer* OR Colorectal Carcinoma*	21334
	3	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees	2841
	4	rectal neoplasm* OR Rectum Neoplasm* OR Rectal Tumor* OR "Cancer of Rectum" OR Rectal Cancer* OR Rectum Cancer OR "Cancer of the Rectum"	9627
	5	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis] explode all trees	98
	6	"Familial Nonpolyposis Colon Cancer" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" OR "Lynch Syndrome" OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer"	180
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	28700
	8	MeSH descriptor: [Microsatellite Instability] explode all trees	103
	9	"Microsatellite Instability" OR "MSI" OR "MSI-H"	822
	10	#8 OR #9	822
	11	#7 AND #10	350
MDI	12	"MeSH descriptor: [Minimal Clinically Important Difference] explode all trees	91
	13	"minimally important difference" OR "minimal important difference" OR "minimal clinically important difference" OR "minimally clinically important difference" OR "minimal clinically significant difference" OR "minimal clinically important improvement" OR "clinically important difference"	4,102
	14	#12 OR #13	4,102
Final	15	#11 AND #14	0

<b>Base de datos: EMBASE</b>			
<b>Plataforma:</b> www.embase.com			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 25 de marzo de 2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 25/03/2024			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	'colorectal neoplasms'/exp OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal cancer*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'rectal neoplasms'/exp OR 'rectal neoplasms' OR 'rectal	209 240

		neoplasm* OR 'rectum neoplasm*' OR 'rectal tumor*' OR 'cancer of rectum' OR 'rectal cancer*' OR 'rectum cancer'/exp OR 'rectum cancer' OR 'cancer of the rectum'/exp OR 'cancer of the rectum' OR 'colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis'/exp OR 'colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis' OR 'hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms'/exp OR 'hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms' OR 'lynch syndrome'/exp OR 'lynch syndrome' OR 'lynch cancer family syndrome i' OR 'familial nonpolyposis colon cancer' OR 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer'/exp OR 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer' OR 'colorectal cancer hereditary nonpolyposis' OR 'hereditary nonpolyposis colon cancer'/exp OR 'hereditary nonpolyposis colon cancer'	
	2	('microsatellite instability'/exp OR 'microsatellite instability' OR 'msi' OR 'msi-h')	36,441
DMI	3	('minimal clinically important difference'/de OR 'minimally important difference' OR 'minimal important difference' OR 'minimal clinically important difference' OR 'minimally clinically important difference' OR 'minimal clinically significant difference' OR 'minimal clinically important improvement' OR 'clinically important difference' OR 'minimal clinically important change')	11,823
Final	4	#1 AND #2 AND #3	0

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

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 04 de marzo de 2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 04/03/2024			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Colorectal Neoplasm* [tw] OR Colorectal Tumor* [tw] OR Colorectal Cancer* [tw] OR Colorectal Carcinoma* [tw] OR "Rectal Neoplasms"[Mesh] OR rectal neoplasm* [tw] OR Rectum Neoplasm* [tw] OR Rectal Tumor* [tw] OR "Cancer of Rectum" [tw] OR Rectal Cancer* [tw] OR Rectum Cancer [tw] OR "Cancer of the Rectum" [tw] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" [tw] OR "Lynch Syndrome" [tw] OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer" [tw]	296,900
	2	"Microsatellite Instability"[Mesh] OR Microsatellite Instability [tw] OR "MSI" [tw] OR "MSI-H" [tw]	17,842
	3	"Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*"[Text Word] OR	5,416,389



		<p>"preschool"[Text Word] OR "pre school*"[Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*"[Text Word] OR "teen*"[Text Word] OR "preteen*"[Text Word] OR "pre teen*"[Text Word] OR "youth*"[Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[Text Word] OR "paediatric*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "neonat*"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "postnatal*"[Text Word] OR "peri natal*"[Text Word] OR "post natal*"[Text Word] OR "postpartum"[Text Word] OR "boy"[Text Word] OR "baby"[Text Word] OR "babies"[Text Word] OR "toddler*"[Text Word] OR "boys"[Text Word] OR "boyhood"[Text Word] OR "girl"[Text Word] OR "girls"[Text Word] OR "girlhood"[Text Word] OR "Kid"[Text Word] OR "kids"[Text Word] OR "school age*"[Text Word] OR "schoolchild*"[Text Word] OR "junior*"[Text Word] OR "juvenil*"[Text Word] OR "minor"[Text Word] OR "pre pubert*"[Text Word] OR "prepubert*"[Text Word] OR "prepubescent*"[Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*"[Text Word] OR "pubescent*"[Text Word] OR "pueril*"[Text Word] OR "sibling*"[Text Word]</p>	
Preferencias, valores	4	<p>((((((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR] OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[ tiab])) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract] AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ((("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract] AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility</p>	

		score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	5	((("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])))	582,342
Final	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	1

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

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 08 de abril de 2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 08/04/2024			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Colorectal Neoplasm* [tw] OR Colorectal Tumor* [tw] OR Colorectal Cancer* [tw] OR Colorectal Carcinoma* [tw] OR "Rectal Neoplasms"[Mesh] OR rectal neoplasm* [tw] OR Rectum Neoplasm* [tw] OR Rectal Tumor* [tw] OR "Cancer of Rectum" [tw] OR Rectal Cancer* [tw] OR Rectum Cancer [tw] OR "Cancer of the Rectum" [tw] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" [tw] OR "Lynch Syndrome" [tw] OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer" [tw]	297,693
	2	"Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*"[Text Word] OR "preschool"[Text Word] OR "pre school*"[Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*"[Text Word] OR "teen*"[Text Word] OR "preteen*"[Text Word] OR "pre teen*"[Text Word] OR "youth*"[Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[Text Word] OR "paediatric*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "neonat*"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "postnatal*"[Text Word] OR "peri natal*"[Text Word] OR "post natal*"[Text Word] OR "postpartum"[Text Word] OR "boy"[Text Word] OR "baby"[Text Word] OR "babies"[Text Word] OR "toddler*"[Text Word] OR "boys"[Text Word] OR "boyhood"[Text Word] OR "girl"[Text Word] OR "girls"[Text Word] OR "girlhood"[Text Word] OR "Kid"[Text Word] OR "kids"[Text Word] OR "school age*"[Text Word] OR "schoolchild*"[Text Word] OR "junior*"[Text Word] OR "juvenil*"[Text Word] OR "minor"[Text Word] OR "pre pubert*"[Text Word] OR "prepubert*"[Text Word] OR "prepubescent"[Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*"[Text Word] OR "pubescent*"[Text Word] OR "pueril*"[Text Word] OR "sibling*"[Text Word]	5,425,166
Intervención	3	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[Text Word] OR "Keytruda"[Text Word] OR "lambrolizumab"[Text Word] OR "MK-3475"[Text Word] OR "SCH-900475"[Text Word]	10,009
	4	#1 AND #2 AND #3	14
Economía	5	"economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Major Topic] OR ("economic"[Title/Abstract] AND "model*"[Title/Abstract]) OR "cost minimi*"[Title/Abstract] OR "cost utilit*"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract]	269,488

		OR "economic evaluation"[Title/Abstract] OR "economic review"[Title/Abstract] OR "cost outcome"[Title/Abstract] OR "cost analys"[Title/Abstract] OR "economic analys"[Title/Abstract] OR ("budget"[Title/Abstract] AND "impact analys"[Title/Abstract]) OR "cost effective"[Title] OR "pharmacoeconomic"[Title] OR "pharmaco economic"[Title] OR "cost-benefit"[Title] OR "costs"[Title] OR "cost effective"[Other Term] OR "pharmacoeconomic"[Other Term] OR "pharmaco economic"[Other Term] OR "cost-benefit"[Other Term] OR "costs"[Other Term] OR "life year"[Title/Abstract] OR "life years"[Title/Abstract] OR "qaly"[Title/Abstract] OR "cost benefit analys"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys"[Title/Abstract] OR (("cost"[Title] OR "economic"[Title] OR "cost"[Other Term] OR "economic"[Other Term]) AND ("costs"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "markov"[Title/Abstract]))	
Latinoamérica	6	"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 "virgin islands u s"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields])	1,175,570

		Fields) AND "RB"[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[MeSH Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	8	#4 AND #5 AND #6	0

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

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

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

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

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

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

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 08 de abril de 2024			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 08/04/2024			<b>Resultados</b>
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Colorectal Neoplasm* [tw] OR Colorectal Tumor* [tw] OR Colorectal Cancer* [tw] OR Colorectal Carcinoma* [tw] OR "Rectal Neoplasms"[Mesh] OR rectal neoplasm* [tw] OR Rectum Neoplasm* [tw] OR Rectal Tumor* [tw] OR "Cancer of Rectum" [tw] OR Rectal Cancer* [tw] OR Rectum Cancer [tw] OR "Cancer of the Rectum" [tw] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms" [tw] OR "Lynch Syndrome" [tw] OR "Lynch Cancer Family Syndrome I" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Familial Nonpolyposis Colon Cancer" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer" [tw] OR "Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis" [tw] OR "Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer" [tw]	297,693
	2	"Child"[MeSH Terms] OR "child*" [Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*" [Text Word] OR "preschool" [Text Word] OR "pre school*" [Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*" [Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescenc*" [Text Word] OR "teen*" [Text Word] OR "preteen*" [Text Word] OR "pre teen*" [Text Word] OR "youth*" [Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*" [Text Word] OR "paediatric*" [Text Word] OR "perinatal*" [Text Word] OR "neonat*" [Text Word] OR	5,425,166

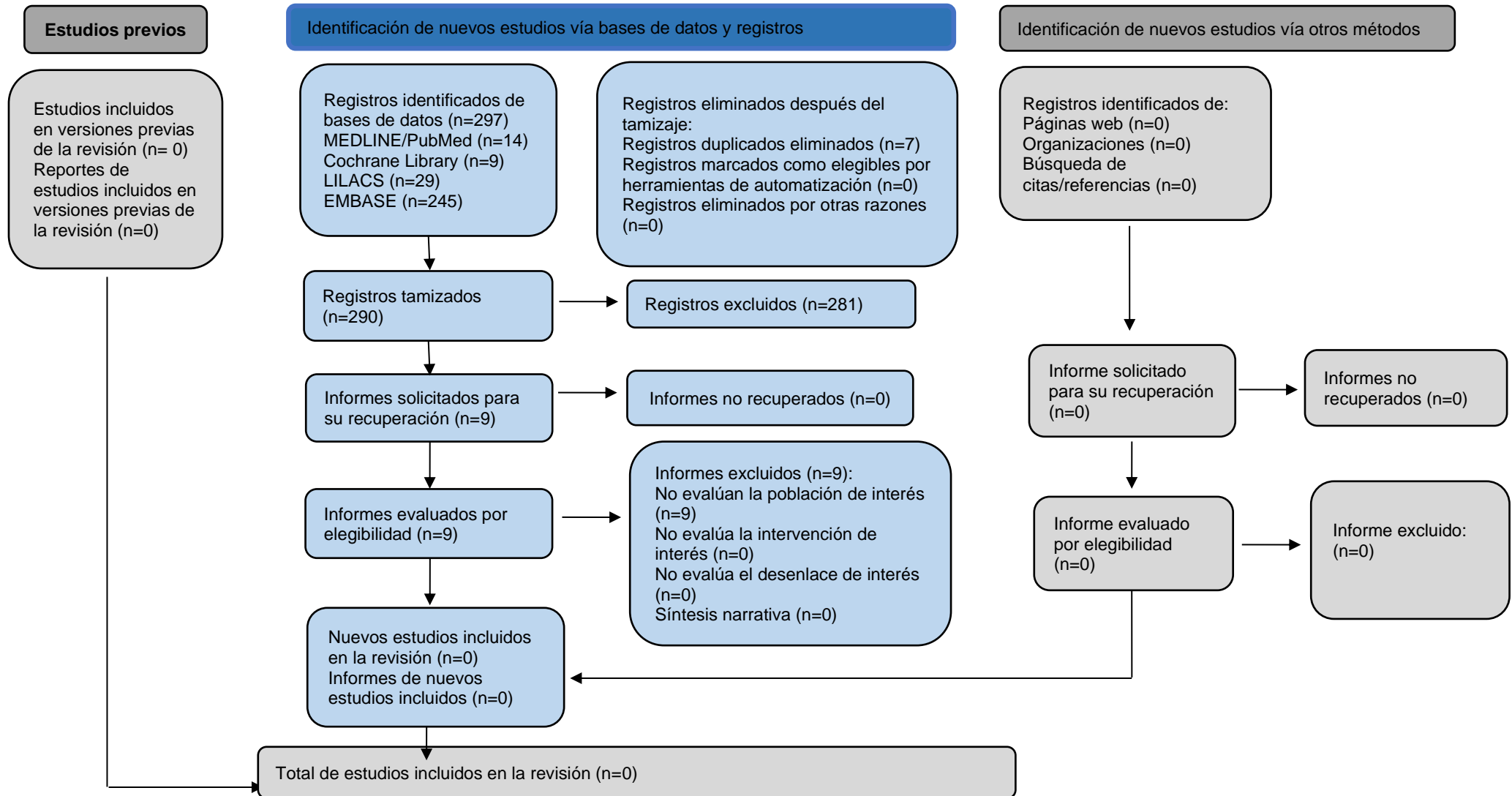
		"newborn*[Text Word] OR "postnatal*[Text Word] OR "perinatal*[Text Word] OR "post natal*[Text Word] OR "postpartum"[Text Word] OR "boy"[Text Word] OR "baby"[Text Word] OR "babies"[Text Word] OR "toddler*[Text Word] OR "boys"[Text Word] OR "boyhood"[Text Word] OR "girl"[Text Word] OR "girls"[Text Word] OR "girlhood"[Text Word] OR "Kid"[Text Word] OR "kids"[Text Word] OR "school age*[Text Word] OR "schoolchild*[Text Word] OR "junior*[Text Word] OR "juvenil*[Text Word] OR "minor"[Text Word] OR "prepubert*[Text Word] OR "prepubert*[Text Word] OR "prepubescent"[Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*[Text Word] OR "pubescent*[Text Word] OR "pueril*[Text Word] OR "sibling*[Text Word]	
Intervención	3	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[Text Word] OR "Keytruda"[Text Word] OR "lambrolizumab"[Text Word] OR "MK-3475"[Text Word] OR "SCH-900475"[Text Word]	10,009
	4	#1 AND #2 AND #3	14
Equidad	5	"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR ("neighborhood*[Title/Abstract] OR "neighbourhood*[Title/Abstract]) OR "residential environment*[Title/Abstract] OR "rural*[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract] OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing insecurity"[Title/Abstract] OR "housing strain"[Title/Abstract] OR "housing security"[Title/Abstract] OR ("mortgage problem"[Title/Abstract:~3] OR "mortgage problems"[Title/Abstract:~3]) OR "foreclosure"[Title/Abstract] OR "eviction*[Title/Abstract] OR "housing loss"[Title/Abstract] OR "home ownership"[Title/Abstract] OR ("repossess*[Title/Abstract] AND "hous*[Title/Abstract]) OR ("repossess*[Title/Abstract] AND "propert*[Title/Abstract]) OR "mortgage delinquency"[Title/Abstract] OR ("mortgage debt*[Title/Abstract] AND "mortgage debt*[Title/Abstract]) OR "overcrowding"[Title/Abstract] OR ("living outside"[Title/Abstract:~1] OR "living inside"[Title/Abstract:~1] OR "living near"[Title/Abstract:~1] OR "living adjacent"[Title/Abstract:~1]) OR "household size"[Title/Abstract:~2] OR ("Marital status"[Title/Abstract] OR "marriage status"[Title/Abstract]) OR ("widow*[Title/Abstract] OR "cohabit*[Title/Abstract] OR "divorce*[Title/Abstract] OR "single parent*[Title/Abstract] OR "live alone"[Title/Abstract]) OR ("Cultural Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Acculturation"[MeSH Terms:noexp] OR "Culture"[MeSH Terms:noexp] OR "Cross-Cultural Comparison"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Diversity"[MeSH Terms:noexp] OR "Language"[MeSH Terms:noexp] OR "Transients and Migrants"[MeSH Terms:noexp] OR "Emigrants and Immigrants"[MeSH Terms] OR "Minority groups"[MeSH Terms:noexp] OR "Minority health"[MeSH Terms:noexp] OR "Prejudice"[MeSH Terms:noexp] OR "Racism"[MeSH Terms:noexp] OR "Xenophobia"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Discrimination"[MeSH Terms:noexp] OR "Race Relations"[MeSH Terms] OR "Ethnicity"[MeSH Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR "Refugees"[MeSH Terms:noexp] OR "minorit*[Title/Abstract] OR "migration background"[Title/Abstract] OR "racial"[Title/Abstract] OR "Racism"[Title/Abstract] OR "ethnology"[Title/Abstract] OR "race"[Title/Abstract] OR "ethnic*[Title/Abstract] OR ("non-English"[Title/Abstract] OR "non-English"[Title/Abstract]) OR	2,361,981

	<p>"language other than"[Title/Abstract] OR "latino**"[Title/Abstract] OR "latina**"[Title/Abstract] OR "hispanic**"[Title/Abstract] OR "whites"[Title/Abstract] OR "caucasian**"[Title/Abstract] OR ("non-white"[Title/Abstract] OR "non-white"[Title/Abstract]) OR "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first nation**"[Title/Abstract] OR "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a second language"[Title/Abstract] OR "foreign language"[Title/Abstract] OR "South American People"[MeSH Terms] OR "Caribbean People"[MeSH Terms] OR "Central American People"[MeSH Terms]) OR ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR "Occupations"[Title/Abstract] OR "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender Identity"[MeSH Terms] OR "Women's Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit**"[Title/Abstract] OR "sex difference**"[Title/Abstract]) OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role**"[Title/Abstract] OR "women role**"[Title/Abstract]) OR ("man role**"[Title/Abstract] OR "men role**"[Title/Abstract]) OR "gender role**"[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp]) OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract] OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0])) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi**"[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit**"[Title/Abstract] OR "inequalit**"[Title/Abstract] OR "inequit**"[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class**"[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance**"[Title/Abstract] OR "socio-economic"[Title/Abstract] OR "socioeconomic"[Title/Abstract] OR "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio-demographic"[Title/Abstract] OR "SES"[Title/Abstract] OR "disadvantaged"[Title/Abstract] OR "impoverished"[Title/Abstract] OR "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract] OR "income**"[Title/Abstract]) OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social</p>
--	---



		<p>Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organisational"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0]) OR ("community cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3]) AND "community participant"[Title/Abstract:~3] OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3]) OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0]) OR "social relationships"[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract]) OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract]) OR "Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social context*"[Title/Abstract] OR "social context*"[Title/Abstract])) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit*"[Title/Abstract] OR "health care disparit*"[Title/Abstract]) OR "health status disparit*"[Title/Abstract] OR "health disparit*"[Title/Abstract] OR "health inequalit*"[Title/Abstract] OR "health inequit*"[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])</p>	
	6	#4 AND #5	0

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



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Boutros A, Bottini A, Rossi G, Tanda ET, Spagnolo F, Barletta G, et al. Neuromuscular and cardiac adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of individual cases from multiple institutions and literature. ESMO Open. febrero de 2023;8(1):10079 (31)	Este estudio evaluó a 18 pacientes con diferentes tipos de tumor sólido, de los cuales sólo un paciente presentó cáncer colorrectal. Para este paciente, no se reporta las demás características que describen a la población de interés de la pregunta PICO.
2	Brahmer JR, Long GV, Hamid O, Garon EB, Herbst RS, Andre T, et al. Safety profile of pembrolizumab monotherapy based on an aggregate safety evaluation of 8937 patients. Eur J Cancer. marzo de 2024;199:113530 (32)	Este estudio incluye a población con 19 diferentes tipos de cáncer en un rango de edad entre 15 a 95 años, sin reportar resultados específicos para cada tipo de cáncer y para el grupo menor de 18 años.
3	Djerroudi L, Masliah-Planchon J, Brisse HJ, El Zein S, Helfre S, Tzanis D, et al. Metastatic Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors With Microsatellite Instability Within Lynch Syndrome Successfully Treated With Anti-PD1 Pembrolizumab. JCO Precis Oncol. enero de 2023;(7):e2200627 (33)	Estudio de caso de una persona de 50 años con sospecha de sarcoma metastásico.
4	Huang S, Bai X, Fang T, Guo Y, Zheng K, Lin X. Gastrointestinal toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis leveraging VigiBase, the WHO Adverse Drug Reaction Database. J Zhejiang Univ-Sci B. febrero de 2021;22(2):156-64 (34)	Estudio incluyó 24 casos de cáncer de colon sin reportar las demás características que describen a la población de interés de la pregunta PICO.
5	K A, E O, H T, K N, D A, T K, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. Cancer Sci [Internet]. marzo de 2021 [citado 22 de abril de 2024];112(3). Disponible en: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403729/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403729/</a> (35)	Este estudio incluyó diferentes tipos de tumor sólido, de los cuales tenían cáncer colorrectal con inestabilidad microsatelital alta, de los cuales sólo 3 estaban entre 0 a 19 años, sin reportar las demás características que describen a la población de interés de la pregunta PICO. No se reportan resultados específicos para cada tipo de cáncer y para el grupo menor de 18 años.
6	Li S hui, Li YW, Li YJ, Liu LB, Zhang Q, Lu D. A Retrospective Study of Anlotinib Combined with Anti-PD-1 Inhibitors in the 2nd or Later-Line Treatment of Advanced Solid Tumors. Int J Gen Med. octubre de 2023;Volume 16:4485-98 (36)	Estudio incluyó 63 pacientes con diferentes tipos de tumor sólido, de los cuales sólo 2 tenían cáncer colorrectal sin reportar las demás características que describen a la población de interés de la pregunta PICO. Mediana de edad de 62 años y rango de edad entre 15 a 85 años, sin reportar resultados específicos para cada tipo de cáncer y para el grupo menor de 18 años.
7	Rede SM, Deshpande SR, Shaikh N, Patil JD, Devarshi SP, Kannur D, et al. PRESCRIPTION ANALYSIS AND MONITORING OF ADVERSE DRUG REACTIONS OF ANTICANCER AGENTS IN TERTIARY CARE HOSPITAL   INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH [Internet]. 2023 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: <a href="https://ijpsr.com/bft-article/prescription-analysis-and-monitoring-of-adverse-drug-reactions-of-anticancer-agents-in-tertiary-care-hospital/">https://ijpsr.com/bft-article/prescription-analysis-and-monitoring-of-adverse-drug-reactions-of-anticancer-agents-in-tertiary-care-hospital/</a> (37)	Estudio de prescripción de medicamentos y monitoreo de eventos adversos de un hospital. Incluyó diferentes tipos de tumor, de los cuales 7 corresponden a cáncer de colon. Sólo 2 pacientes tenían una edad menor de 18 años, sin describirse a qué tipo de tumor corresponden. No se reportan las demás características que describen a la población de interés de la pregunta PICO. No se reportan resultados específicos para cada tipo de cáncer y para el grupo menor de 18 años.
8	Zhao B, Zhao H, Zhao J. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials. Ther Adv Med Oncol. enero de 2020;12:175883592093761 (38)	Este estudio sólo incluyó entre sus criterios de inclusión a población con cáncer mayor de 18 años.
9	Ziranu P, Pretta A, Pozzari M, Maccioni A, Badiali M, Fanni D, et al. CDX-2 expression correlates with clinical outcomes in MSI-H metastatic colorectal cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. Sci Rep. 16 de marzo de 2023;13(1):4397 (39)	Este estudio mostró resultados para población con cáncer colorrectal en estadio IV con MSI-H con un rango de 55 a 71 años.

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

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

#### Desenlace crítico: sobrevida global - mortalidad

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

#### Desenlace crítico: Sobrevida global - mediana de sobrevida

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

### Desenlace crítico: Calidad de vida

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

### Desenlace crítico: Eventos adversos serios

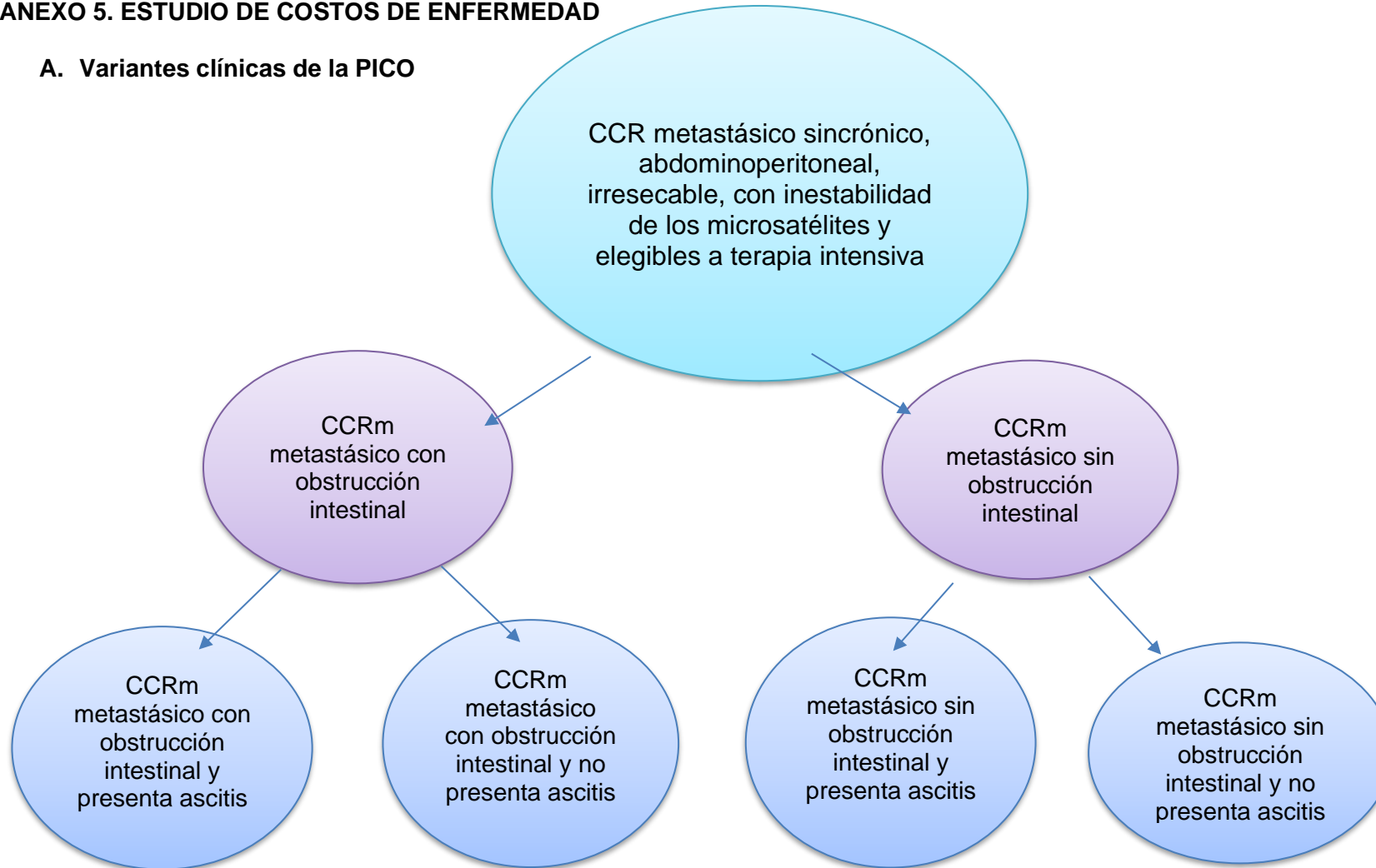
Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos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

### Desenlace importante: Eventos adversos grado 3 a 4

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

## ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

**Esquema: Pembrolizumab**

<b>PATOLOGIA</b>					
<b>Cáncer Colorrectal metastásico - presenta obstrucción intestinal</b>					
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>					
<b>Procedimientos médicos</b>					
<b>Código</b>	<b>Denominación</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Costo total ponderado</b>
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	18	100%	47.00	846.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	18	100%	15.00	270.00
84520	UREA	18	100%	10.00	180.00
82565	CREATININA	18	100%	8.00	144.00
82040	ALBUMINA	18	100%	8.00	144.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	18	100%	13.00	234.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	18	100%	8.00	144.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	18	100%	8.00	144.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	18	100%	10.00	180.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	18	100%	10.00	180.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	18	100%	10.00	180.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	18	100%	11.00	198.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	18	100%	80.00	1,440.00



96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	18	100%	31.00	558.00			
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00			
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00			
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00			
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	3	100%	512.00	1,536.00			
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	30.00	30.00			
44141	COLECTOMÍA PARCIAL CON CECOSTOMIA O COLOSTOMIA CON EXTERIORIZACIÓN A LA PIEL	1	100%	339.00	339.00			
00066	ECOGRAFÍA ABDOMINAL	1	50%	30.00	15.00			
89050G	EXAMEN COMPLETO DE LÍQUIDO ASCITICO	1	50%	15.00	7.50			
91212	PARACENTESIS TERAPÉUTICA: EVACUATORIA TOTAL	1	50%	50.00	25.00			
09080300	NUTRICIÓN ENTERAL TOTAL	365	100%	109.00	39,785.00			
<b>Subtotal</b>					<b>52,567.50</b>			
<b>Medicamentos</b>								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1ml	INY	4mL	14.45	100%	8751.94	126,465.53
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	30	10%	0.04	0.12
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		5	7%	0.01	0.00



06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	15	5%	0.15	0.11
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		30	3%	0.12	0.11
03789	DEXTROSA 5%	1Lt	INY	5g/100mL	365	100%	0.90	328.50
<b>Subtotal</b>								<b>126,794.38</b>
<b>Insumos</b>								
Código SISMED	Denominación				Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
19840	BOLSAS DE COLOSTOMÍA PEDIÁTRICO				365	100%	12.50	4,562.50
<b>Subtotal</b>								<b>4,562.50</b>
<b>Total</b>								<b>183,924.38</b>

**PATOLOGIA**

Cáncer Colorrectal metastásico – no presenta obstrucción intestinal

**ESQUEMA DE MANEJO CLINICO****Procedimientos médicos**

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	18	100%	47.00	846.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	18	100%	15.00	270.00
84520	UREA	18	100%	10.00	180.00
82565	CREATININA	18	100%	8.00	144.00
82040	ALBUMINA	18	100%	8.00	144.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	18	100%	13.00	234.00



82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	18	100%	8.00	144.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	18	100%	8.00	144.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	18	100%	10.00	180.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	18	100%	10.00	180.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	18	100%	10.00	180.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	18	100%	11.00	198.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)	18	100%	80.00	1,440.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	18	100%	31.00	558.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
00066	ECOGRAFÍA ABDOMINAL	1	50%	30.00	15.00
89050G	EXAMEN COMPLETO DE LÍQUIDO ASCÍTICO	1	50%	15.00	7.50
91212	PARACENTESIS TERAPÉUTICA: EVACUATORIA TOTAL	1	50%	50.00	25.00
09080300	NUTRICIÓN ENTERAL TOTAL	365	100%	109.00	39,785.00
<b>Subtotal</b>					<b>50,662.50</b>
<b>Medicamentos</b>					



Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1ml	INY	4mL	14.45	100%	8751.94	126,465.53
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	30	10%	0.04	0.12
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		5	7%	0.01	0.00
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	15	5%	0.15	0.11
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		30	3%	0.12	0.11
03789	DEXTROSA 5%	1Lt	INY	5g/100mL	365	100%	0.90	328.50
<b>Subtotal</b>								<b>126,794.38</b>
<b>Total</b>								<b>177,456.88</b>

### Esquema: Mejor terapia de soporte disponible (cuidados paliativos)

PATOLOGIA						
Cáncer Colorrectal metastásico - presenta obstrucción intestinal						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00	
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00	
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00	
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00	
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00	



82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	3	100%	512.00	1,536.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	30.00	30.00
44141	COLECTOMÍA PARCIAL CON CECOSTOMIA O COLOSTOMIA CON EXTERIORIZACIÓN A LA PIEL	1	100%	339.00	339.00
00066	ECOGRAFÍA ABDOMINAL	1	50%	30.00	15.00
89050G	EXAMEN COMPLETO DE LÍQUIDO ASCITICO	1	50%	15.00	7.50



91212	PARACENTESIS TERAPÉUTICA: EVACUATORIA TOTAL	1	50%	50.00	25.00
01080006	CONSEJERÍA- PREV. PSICOLÓGICA	24	100%	31.00	744.00
01010000	CONSULTA MÉDICA (INTEGRAL)	24	100%	107.00	2,568.00
10030000	CONTROL POST-HOSPITALARIO DE FISIOTERAPIA	7	20%	104.00	145.60
94640	NEBULIZACIONES	7	20%	13.00	18.20
09080300	NUTRICIÓN ENTERAL TOTAL	365	100%	109.00	39,785.00
10060	DEBRIDACION DE ABSCESOS	1	15%	70.00	10.50
15877	CAMBIO DE APOSITOS Y CURACIONES	4	15%	5.00	3.00
<b>Subtotal</b>					<b>54,308.80</b>

**Medicamentos**

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		112	10%	0.01	0.11
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		32	50%	0.83	13.07
04901	MORFINA	20mg	INY	1mL	95	40%	1.63	61.61
18511	MIDAZOLAM	50mg	INY	10mL	14	30%	4.25	17.85
03873	HALOPERIDOL	5mg/mL	INY	1mL	7	30%	0.50	1.05
18511	MIDAZOLAM	50mg	INY	10mL	1	5%	4.25	0.21
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%		GAS	m3	50400	20%	2.00	20,160.00
05731	SALBUTAMOL (COMO SULFATO) 200 DOSIS	100ug	AEROSOL		1	20%	2.65	0.53
47285	CLORURO DE SODIO 0.9%	100mL	SOL		21	20%	2.25	9.45



03789	DEXTROSA 5%	1Lt	INY	5g/100mL	365	100%	0.90	328.50
08046	CODEINA	15mg/5mL	JAR	60mL	14	3%	7.50	3.15
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15mg/5mL	JAR	120mL	2	3%	0.92	0.06
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		24	3%	0.01	0.01
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		11	5%	0.02	0.01
<b>Subtotal</b>								<b>20,595.61</b>
<b>Insumos</b>								
Código SISMED	Denominación				Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
19840	BOLSAS DE COLOSTOMÍA PEDIÁTRICO				365	100%	12.50	4,562.50
19947	SUCCIONADOR DE SECRECIONES 4.8mm X 400mL				7	20%	37.50	52.50
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO				7	20%	0.88	1.23
<b>Subtotal</b>								<b>4,615.00</b>
<b>Total</b>								<b>79,519.41</b>

<b>PATOLOGIA</b>						
<b>Cáncer Colorrectal metastásico - no presenta obstrucción intestinal</b>						
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>						
<b>Procedimientos médicos</b>						
Código	Denominación		Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA		13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO		13	100%	15.00	195.00



84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
00066	ECOGRAFÍA ABDOMINAL	1	50%	30.00	15.00
89050G	EXAMEN COMPLETO DE LÍQUIDO ASCITICO	1	50%	15.00	7.50



91212	PARACENTESIS TERAPÉUTICA: EVACUATORIA TOTAL				1	50%	50.00	25.00
01080006	CONSEJERÍA - Prev. Psicologica				24	100%	31.00	744.00
01010000	CONSULTA MÉDICA (INTEGRAL)				24	100%	107.00	2,568.00
10030000	CONTROL POST-HOSPITALARIO DE FISIOTERAPIA				7	20%	104.00	145.60
94640	NEBULIZACIONES				7	20%	13.00	18.20
09080300	NUTRICIÓN ENTERAL TOTAL				365	100%	109.00	39,785.00
10060	DEBRIDACION DE ABSCESOS				1	15%	70.00	10.50
15877	CAMBIO DE APOSITOS Y CURACIONES				4	15%	5.00	3.00
<b>Subtotal</b>								<b>52,403.80</b>
<b>Medicamentos</b>								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		112	10%	0.01	0.11
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		32	50%	0.83	13.07
04901	MORFINA	20mg	INY	1mL	95	40%	1.63	61.94
18511	MIDAZOLAM	50mg	INY	10mL	14	30%	4.25	17.85
03873	HALOPERIDOL	5mg/mL	INY	1mL	7	30%	0.50	1.05
18511	MIDAZOLAM	50mg	INY	10mL	1	5%	4.25	0.21
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%		GAS	m3	50400	20%	2.00	20,160.00
05731	SALBUTAMOL (COMO SULFATO) 200 DOSIS	100ug	AEROSOL		1	20%	2.65	0.53



47285	CLORURO DE SODIO 0.9%	100mL	SOL		21	20%	2.25	9.45
03789	DEXTROSA 5%	1Lt	INY	5g/100mL	365	100%	0.90	328.50
08046	CODEINA	15mg/5mL	JAR	60mL	14	3%	7.50	3.15
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15mg/5mL	JAR	120mL	2	3%	0.92	0.06
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		24	3%	0.01	0.01
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		11	5%	0.02	0.01
<b>Subtotal</b>								<b>20,595.94</b>
<b>Insumos</b>								
<b>Código SISMED</b>	<b>Denominación</b>				<b>Unidades</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Precio CATPREC</b>	<b>Precio total ponderado</b>
19840	BOLSAS DE COLOSTOMÍA PEDIÁTRICO				365	100%	12.50	4,562.50
19947	SUCCIONADOR DE SECRECIONES 4.8mm X 400mL				7	20%	37.50	52.50
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO				7	20%	0.88	1.23
<b>Subtotal</b>								<b>4,615.00</b>
<b>Total</b>								<b>77,614.74</b>

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Médico, efectividad clínica y evaluación de tecnologías sanitarias	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Economista, responsable del estudio de costo enfermedad	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Diana GONZALES ZURITA	Médico, especialidad en administración y gestión en salud	INS/CETS	Proceso de Gestión
4	Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Médico, especialidad en administración y gestión en salud	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
5	Fanny TARRILLO LEIVA	Médico, especialista en materia oncológica	HNERM	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Virgilio, FAILOC ROJAS	Médico, epidemiología	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmaceutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Luis, CHÁVEZ GRANADOS	Economista	IAFAS (EsSalud)	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Médico especialista en gestión	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo

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

<b>Nombre</b>	<b>Rol en la ETS-EMC</b>	<b>Tipo de interés(es) declarados</b>	<b>Limitación para la participación</b>
Elmer Jemoel, FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny María, HUAMAN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Diana, GONZALES ZURITA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros, ZAPATA SEQUEIROS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fanny, TARRILLO LEIVA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Virgilio, FAILLOC ROJAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana, GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis, CHÁVEZ GRANADOS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	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 pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte para el tratamiento de personas menores de 18 años con cáncer colorrectal y metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán?

<b>Población:</b>	Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal y metástasis sincrónica abdominoperitoneal irreseccable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán
<b>Intervención:</b>	Pembrolizumab
<b>Comparador:</b>	Mejor terapia de soporte disponible (incluye terapia paliativa)
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global / crítico</li> <li>• Calidad de vida / crítico</li> <li>• Eventos adversos serios / crítico</li> <li>• Eventos adversos de grado 3 a 4 / importante</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimiento de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los miembros del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

**EVALUACIÓN:**

<b>Criterios</b>	<b>Evidencia de investigación</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>
<p><b>Necesidad clínica</b></p> <p>- Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</p> <p>- <u><b>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</b></u></p>	<p>El grupo de trabajo valoró este criterio como “<b>no existe alternativa</b>” (necesidad no cubierta) por unanimidad considerando que las opciones terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Efectos deseables</b></p> <p>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p> <p>- Trivial</p>	<p>El grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción de “<b>No lo sé</b>” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces críticos de sobrevida global y calidad de vida.</p>	<p>Ninguna.</p>

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

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul>		
<p><b>Nivel de innovación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>TS no innovadora</u></b></li> <li>- TS innovadora</li> </ul>	<p>El grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción de <b>“Tecnología sanitaria no innovadora”</b> debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Equidad</b></p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducida</li> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- Probablemente ningún impacto</li> <li>- Probablemente aumentada</li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul>	<p>El grupo de trabajo consideró por mayoría la opción de <b>“No lo sé”</b> debido a que no se encontraron estudios.</p>	<p>Cuatro instituciones votaron por la opción de “no lo sé”. La IPRESS solicitante votó por la opción de “probablemente aumentada” debido a que probablemente reduzca la desigualdad en el acceso.</p>
<p><b>Recursos necesarios</b></p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Costos extensos</u></b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de pembrolizumab en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente entre 99,842.14 y 104,404.96 soles versus el uso de mejor terapia de soporte disponible, valorándose el uso de recursos como <b>COSTOS EXTENSOS</b> por mayoría.</p>	<p>Tres instituciones votaron por “costos extensos”, 2 instituciones por “costos moderados” y una institución votó por “varía”. Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		<p>grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos. La representante de FISSAL justificó su voto considerando que el costo variaba según la condición de cada paciente. El representante de RON justificó su votación mencionando que debió agregarse información sobre eventos adversos. La representante de la IPRESS justificó su votación teniendo en cuenta que el paciente es joven y cabía la posibilidad de brindarle calidad de vida.</p>
<p><b>Costo-efectividad</b>  <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i>                      - Favorece al comparador</p>	<p>No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como <b>NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO</b>, por unanimidad.</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <b><u>Ningún estudio incluido</u></b>		

**RESUMEN DE JUICIOS**

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

## 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 personas menores de 18 años con cáncer colorrectal con metástasis sincrónica abdominoperitoneal irresecable con inestabilidad microsatelital, elegibles para terapia intensiva, quienes progresan a esquemas quimioterápicos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, oxaliplatino e irinotecán, no se recomienda el uso de pembrolizumab en lugar de mejor terapia de soporte disponible” (**recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC**).

#### Comentarios:

La recomendación final formulada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC está basada en una votación por mayoría: cinco miembros del Grupo de Trabajo concluyeron en no recomendar la intervención evaluada y un miembro concluyó en recomendarla.

### 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?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés.

Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la población de interés.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención, basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC.</b>		