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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 11-2024

Mayo, 2024

Pembrolizumab más quimioterapia basada en platino para mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, con expresión PDL-1 (CPS ≥1), sin quimioterapia sistémica previa y no candidatas a tratamiento curativo.

Red Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud - RENETSA

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

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD

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

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

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Responsable
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación 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

Naysha Yamilet Becerra Chauca. 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.

Econ. Stefanny Maria 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. Coordinadora técnica I, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Agradecimientos

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

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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

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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Pembrolizumab en mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, con expresión PDL-1 (CPS ≥ 1), sin quimioterapia sistémica previa y no candidatas a tratamiento curativo. Elaborado por Naysha Becerra y Stefanny Maria Huamán Camacho. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº11-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 7
MENSAJES CLAVE 9
RESUMEN EJECUTIVO 10
I INTRODUCCIÓN 17
I.1 Cuadro clínico 17
I.2 Tecnología sanitaria 19
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 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 32
V RESULTADOS 34
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD 34
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 34
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 35
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 47
V.5 BALANCE DE EFECTOS 47
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 51
V.7 EQUIDAD 51
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 52
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD 54
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 54
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 55
VIII CONCLUSIONES 56
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 58
X DECLARACIÓN DE INTERESES 59

XI FINANCIAMIENTO.....59
XII REFERENCIAS.....59
XIII ANEXOS.....63

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decisión / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER-2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales

RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria
YLD	Years of healthy Life lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature mortality

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas mediante Oficio Nº 000317-2024-GG/INEN.

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía); **I:** pembrolizumab + quimioterapia basada en platino; **C:** quimioterapia basada en platino; **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico).

- Se desarrolló esta ETS-EMC para emitir una recomendación sobre el uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en comparación con solo quimioterapia basada en platino en la población de interés descrita en la PICO bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costo-efectividad.

- Los resultados sobre eficacia y seguridad de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en comparación con solo quimioterapia basada en platino procedieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III que incluyó 617 participantes, de las cuales solo 202 participantes correspondieron a la población de interés para la presente ETS-EMC.

- El pembrolizumab más quimioterapia basada en platino, en comparación con solo quimioterapia basada en platino, podría ser que tenga un impacto moderado en reducción de la mortalidad a 40 meses aproximadamente (certeza de evidencia baja), y no tenga impacto en la calidad de vida a un año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta (certeza de evidencia muy baja). Sobre la seguridad, el uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino podría aumentar el porcentaje de eventos adversos serios a 90 días después de haber sido administrado el tratamiento, aunque la evidencia es incierta (certeza de evidencia muy baja). En base a umbrales clínicos previamente establecidos y la certeza de evidencia para cada desenlace, el grupo de trabajo consideró que la magnitud de los beneficios fue moderada y la magnitud de los daños fue desconocida. Se concluyó que el balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece la intervención.

- El grupo de trabajo consideró que existe una necesidad clínica insatisfecha. En contraste, no es una tecnología innovadora, sus costos extensos, probablemente su uso no genere un impacto en la equidad, y se desconoce su costo-efectividad.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación **a favor** del uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en lugar de solo quimioterapia basada en platino como tratamiento para mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

En el Perú, para el 2020, se estimaron 4,270 casos nuevos y 2,288 muertes por cáncer de cérvix. La tasa de incidencia fue de 15.2 casos nuevos por cada 100,000 mujeres y la tasa de mortalidad fue de 11.5 muertes por cada 100,000 mujeres. En consecuencia, el cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuente entre mujeres en el Perú.

La supervivencia global (SG) a 5 años es, aproximadamente, 92%, 65% y 17% para la enfermedad en etapa temprana, localmente avanzada y metastásica, respectivamente. El pronóstico de las mujeres con enfermedad recurrente es desfavorable, excepto en los casos de recurrencia local en quienes se puede brindar tratamiento curativo.

En etapas avanzadas, la quimioterapia es la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, la tasa de respuesta suele ser de 13% con el uso de quimioterapia en base a solo cisplatino, y de 36% con el uso de la quimioterapia en base a cisplatino combinado con paclitaxel o similares.

En base a lo anterior, se están evaluando nuevas alternativas terapéuticas que puedan ser añadidas al esquema quimioterápico para mejorar la supervivencia de mujeres con esta neoplasia. Entre estas alternativas terapéuticas, se ha propuesto el uso de agentes inmunoterapéuticos que actúen a nivel de la proteína de puntos de control (PD 1) como pembrolizumab.

Tecnología sanitaria

El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal (mAb) inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizado con alta especificidad de unión al receptor de muerte celular programada 1 (PD 1), inhibiendo así su interacción con el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y la célula programada ligando de muerte 2 (PD-L2). Actualmente, pembrolizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas mediante Oficio Nº 000317-2024-GG/INEN,

en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 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 combinación con quimioterapia basada en platino para mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía).

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino considerando 10 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) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 12 de abril de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo 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 la metodología IQWIG. Los umbrales permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes: pequeño, moderado y grande, siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud 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 CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "DALY").

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 29 de abril de 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. se plantearon dos subgrupos por grupos etarios (de 18 a 50 años y mayores de 50 años) y 3 variantes clínicas según localización de la metástasis.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 29 de abril de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). No se presentó el representante de DGAIN. El equipo metodológico de INS/CETS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía). **I:** Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino **C:** Quimioterapia basada en platino; **O:** Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios.

Necesidad clínica: Se dispone de quimioterapia basada en paclitaxel más cisplatino o carboplatino, el cual es un régimen recomendado por guías de práctica clínica internacionales. Sin embargo, por mayoría simple el grupo de trabajo decidió que la alternativa disponible no era la más adecuada y se concluyó que no existe una alternativa disponible.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia procede del ECA denominado KEYNOTE-826. Se encontró que brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo pembrolizumab, podría tener un efecto moderado en sobrevida global a 40 meses de seguimiento aproximadamente (HR: 0.61; IC 95%: 0.44 a 0.85), evidenciando una diferencia absoluta del riesgo de -18% [IC 95%: -29.2% a +5.9%]. Es decir, 180 muertes menos por cada 1,000 personas [de -292 a -59] (Certeza de evidencia baja). Asimismo, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la calidad de vida a un año, podría tener un efecto trivial o no efecto en la valoración global de calidad de vida (DME -0.09) así como en la dimensión del funcionamiento físico de la calidad de vida (DM -0.13) (Certeza de evidencia muy baja). En base a ello, el grupo de trabajo concluyó que los efectos deseables eran "**moderados**".

En cuanto a efectos indeseables, brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia, podría ser que aumente en el riesgo de eventos adversos serios 90 días después de finalizado el tratamiento (RR: 1.20; IC 05%. 1.01 a 1.42), evidenciando una diferencia absoluta de riesgos de +8.5% [IC 95%: +0.4% a +17.9%]. Es decir, 85 casos más de eventos adversos serios por cada 1,000 [+4 a +179] (Certeza de evidencia muy baja). En base a ello, el grupo de trabajo concluyó que los efectos indeseables eran "**desconocidos**".

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como moderados, los daños como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy

baja, el grupo de trabajo, por mayoría consideró que el balance de efectos "**probablemente favorecería a la intervención**".

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por ende, se consideró a pembrolizumab como una tecnología sanitaria "**no innovadora**".

Equidad: No se encontraron estudios que reporten el impacto en la equidad en salud con el uso de la intervención. Pembrolizumab y quimioterapia se dan en la misma frecuencia y bajo la misma forma de administración. Asimismo, la frecuencia del monitoreo de efectos adversos es similar. Sin embargo, se consideró que para acceder a pembrolizumab se requiere de una prueba previa para determinar la expresión de PD-L1. Al considerar todos estos aspectos, el grupo de trabajo concluyó que el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, "**no produciría un impacto sustancial en la equidad**".

Recursos necesarios (costos): El pembrolizumab es considerado un producto farmacéutico de alto costo. El estudio de costos reportó que el uso de pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia en la población del a PICO genera un incremento anual en los costos por paciente de 306,334.47 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que pembrolizumab en combinación con quimioterapia genera "**costos extensos**".

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate. El grupo de trabajo concluyó que "**no se incluyeron estudios**".

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), el grupo de trabajo recomienda el uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino **(recomendación a favor basada en una certeza global de la evidencia muy baja).**

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Cuatro de los cinco miembros del grupo de trabajo señalaron que se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que, si bien el costo es elevado, y la evidencia es de muy baja certeza, le dan mayor valor a la magnitud moderada observada en el desenlace de sobrevida global y que a pesar de que, por mayoría, se concluyó que se desconoce la magnitud de los eventos adversos, ellos consideran que son pequeños. Señalan, además, que su implementación les da a las

pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥1) la opción de un tratamiento adecuado para su condición específica. Solo un miembro del grupo de trabajo votó por no recomendar la TS en base a que no es un TS innovadora, la certeza de evidencia es muy baja y los costos son extensos.

Criterio	**Resultado de valoración (juicios emitidos)**
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	En mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), la magnitud de los beneficios de brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia fue moderada y los daños fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia más baja de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.

PALABRAS CLAVES: pembrolizumab, Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico, Neoplasias del Cuello Uterino, Evaluación de la Tecnología Biomédica

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de cérvix es la consecuencia del crecimiento desregulado de células del cuello uterino. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix se han descrito los siguientes: la ocurrencia de infecciones de transmisión sexual como virus del papiloma humano, herpes simple, u otros virus que producen inmunodeficiencia; factores sexuales y reproductivos como el tener múltiples parejas sexuales, el inicio temprano de relaciones sexuales, y el consumo de anticonceptivos orales. Así mismo, se han descrito factores de riesgo relacionados con el comportamiento como ser fumador (1).

El diagnóstico confirmatorio de esta neoplasia es mediante histología y el estadiaje se determina en base al tamaño y extensión del tumor (**Tabla 1**). En este sentido, según su extensión, el cáncer de cérvix puede ser localizado, localmente avanzado o metastásico.

Según GLOBOCAN 2020, el cáncer de cérvix ocupó el cuarto lugar entre los cánceres más comunes en mujeres, después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón (2). A nivel global, GLOBOCAN 2020 estimó que hubo 604,127 casos nuevos y 341,831 muertes por cáncer de cérvix, lo que corresponde a una tasa de incidencia ajustada por edad de 13.3 casos por cada 100,000 mujeres por año (Intervalo de Confianza al 95% [IC 95%]: 13.3 a 13.3) y una tasa de mortalidad de 7.2 muertes por cada 100,000 mujeres por año (IC 95%: 7.2 a 7.3) (3).

En el Perú, para el 2020, el cáncer de cérvix ocupó el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes. Se reportaron 4,270 nuevos casos y 2,288 muertes por cáncer de cérvix, con una tasa de incidencia de 15.2 casos por cada 100,000 mujeres y una tasa de mortalidad de 11.5 muertes por cada 100,000 mujeres (4).

A nivel mundial, el cáncer de cérvix es responsable de 232.21 años de vida saludables perdidos (AVISA). A nivel nacional se ha estimado que para el año 2019, el cáncer de cérvix ha sido responsable de 373.84 AVISA por cada 100,000 mujeres y de 12.61 años

vividos con discapacidad (5). En total, en Perú el cáncer de cérvix fue responsable de 40 000 AVISA aproximadamente (6).

Además, el pronóstico varía entre los estadios, reportándose que la supervivencia global a 5 años es aproximadamente del 92%, 65%, y 17%, respectivamente (1). La mediana de sobrevida de las mujeres con enfermedad recurrente o metastásica está entre el 6.4 a 9.4 meses (7).

En estadios avanzados, los síntomas más comunes son sangrado vaginal, dispareunia, descarga vaginal con mal olor, mucosa, y purulenta; dolor pélvico y de la espalda baja que se irradia a la parte posterior de los miembros inferiores, hematuria, y fistula genitourinaria (1, 8).

En etapas avanzadas, la quimioterapia sigue siendo la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, la tasa de respuesta suele ser de 13% con el uso de quimioterapia en base a solo cisplatino, y de 36% con el uso de la quimioterapia en base a cisplatino combinado con paclitaxel o similares (9). En base a lo anterior, se están evaluando nuevas alternativas terapéuticas que puedan ser añadidas al esquema quimioterápico para mejorar la supervivencia de mujeres con esta neoplasia. Entre estas alternativas terapéuticas, se ha propuesto el uso de agentes inmunoterapéuticos que actúen a nivel de la proteína de puntos de control (PD 1) o sus ligandos, como pembrolizumab, cuyo papel es impedir la respuesta inmunitaria de las células T e impiden la destrucción de las células tumorales (9).

Tabla 1. Estadios de cáncer de cuello uterino según la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) del año 2018

Estadio	Descripción
I	El carcinoma se limita estrictamente al cuello uterino (no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino).
IA	Carcinoma invasivo que solo se puede diagnosticar mediante microscopía, con una profundidad máxima de invasión <5 mm[a].
IA1	Invasión estromal medida <3 mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal medida ≥3 mm y <5 mm de profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con i nvasión más profunda medida ≥5 mm (mayor que el estadio IA), lesión limitada al cuello uterino.
IB1	Carcinoma invasivo ≥5 mm de profundidad de invasión del estroma y <2 cm en su mayor dimensión[b].
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm y <4 cm en su mayor dimensión.
IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm en su mayor dimensión.

II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
IIA	Participación limitada a los dos tercios superiores de la vagina sin afectación parametrial.
IIA1	Carcinoma invasivo < 4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión.
IIB	Con afectación parametrial pero no hasta la pared pélvica.
III	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina y / o se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis o riñón que no funciona y / o involucra ganglios linfáticos pélvicos y / o paraaórticos.
IIIA	El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y / o hidronefrosis o riñón que no funciona (a menos que se sepa que se debe a otra causa).
IIIC	Compromiso de ganglios linfáticos pélvicos y / o paraaórticos, independientemente del tamaño y extensión del tumor (con notación r y p)[c].
IIIC1	Metástasis de ganglios linfáticos pélvicos solamente.
IIIC2	Metástasis de ganglios linfáticos paraaórticos.
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado (probado por biopsia) a la mucosa de la vejiga o el recto. (Un edema ampolloso, como tal, no permite que un caso se asigne a la Etapa IV).
IVA	Propagación a órganos pélvicos adyacentes.
IVB	Propagación a órganos distantes.

En caso de duda, se debe asignar la estadificación más baja.

a. Las imágenes y la patología se pueden usar, cuando estén disponibles, para complementar los hallazgos clínicos con respecto al tamaño y extensión del tumor, en todas las etapas.
b. La participación de los espacios vasculares / linfáticos no cambia la estadificación. La extensión lateral de la lesión ya no se considera.
c. Agregar las notaciones de r (imagen) y p (patología) para indicar los hallazgos que se utilizan para asignar el caso a la Etapa IIIC. Ejemplo: si las imágenes indican metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, la asignación por etapas sería la Etapa IIIC1r, y si se confirma por hallazgos patológicos, sería la Etapa IIIC1p. El tipo de técnica de imagen o patología utilizada siempre debe documentarse.

I.2 Tecnología sanitaria

Pembrolizumab

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizado con alta especificidad de unión al receptor de muerte celular programada 1 (PD 1), inhibiendo así su interacción con el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y la célula programada ligando de muerte 2 (PD-L2) (10).

El pembrolizumab recibió aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2014 (11), y de la *European Medicines Agency* (EMA) en el año 2015 (12). En lo referente a cáncer de cérvix, la FDA señala que está indicado en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada

(CPS) ≥ 1] según lo determinado mediante una prueba aprobada por la FDA; mientras que la EMA, señala que está indicado en combinación con quimioterapia pudiendo adicionar o no bevacizumab. Además, EMA no hace mención del criterio de progresión a quimioterapia como parte de su indicación.

En el Perú, el pembrolizumab cuenta con registro sanitario vigente al mes de mayo de 2024 (BE01015), otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Keytruda® y está aprobado para pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado mediante una prueba validada. Asimismo, está indicado en monoterapia para pacientes con cáncer de cérvix, recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia o después de ésta, cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado mediante una prueba validada (13). El pembrolizumab no se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), aprobado según la RM N.° 633-2023-MINSA.

La dosis de pembrolizumab en combinación con quimioterapia aprobado por la DIGEMID y declarada en la ficha técnica (13) es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. La ficha técnica menciona administrar pembrolizumab antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administra el mismo día, y brindarla hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta los 24 meses de iniciada la terapia.

No se aconseja reducir la cantidad de pembrolizumab. En general, se debe suspender el uso de pembrolizumab en caso se presenten reacciones adversas graves (Grado 3). Se recomienda interrumpir de forma permanente el tratamiento con pembrolizumab en situaciones donde las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune representen una amenaza para la vida (Grado 4), cuando haya reacciones graves recurrentes (Grado 3) controladas con tratamiento inmunosupresor sistémico, o si no se logra reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o su equivalente por día en un plazo de 12 semanas después de comenzar el tratamiento con esteroides (13).

Entre las advertencias y precauciones se señalan: las reacciones mediadas por el sistema inmune que pueden llegar a ser severas y fatales. Entre ellas, se menciona la ocurrencia de neumonitis, colitis, hepatotoxicidad y hepatitis. También puede producir insuficiencia renal, hipofisitis, desórdenes de la tiroides, diabetes mellitus tipo 1, nefritis, miocarditis, meningitis, uveítis, y otras.

En la **Tabla 2** se detalla el costo por paciente del uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en la población de interés de la presente ETS-EMC. Este costo no incluye gastos de hospitalización, insumos, fármacos concomitantes, exámenes adicionales, etc.

Tabla 2. Costo anual por paciente de Pembrolizumab en el Perú para el cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente que expresen PD-L1 (CPS ≥1).

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Pembrolizumab - Keytruda® (4mL 25mg/1ml) [inyectable]	8751.94	200 mg cada 3 semanas	35 unidades	306,317.90

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2022-12. Disponible en http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html.
**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de pembrolizumab aprobada por la DIGEMID.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas mediante Oficio Nº 000317-2024-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 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 combinación con quimioterapia basada en platinos, en mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía).

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino en este grupo de pacientes.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (INEN) se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del INEN

Población	Paciente con diagnóstico de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS≥1)
Intervención	Pembrolizumab 200 mg ampolla endovenosa +/- bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en platinos cada 3 semanas.
Comparador	Quimioterapia basada en platinos +/- bevacizumab
Desenlaces	• Sobrevida libre de progresión • Sobrevida Global • Tasa de respuesta objetiva • Eventos adversos

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces 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 representante de ellos y se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de representantes del CFT, el médico especialista en oncología del INEN y el equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En la reunión se decidió especificar que la intervención a evaluar era pembrolizumab más quimioterapia basada en platino, sin

bevacizumab, debido a que bevacizumab no está disponible en el contexto local. En base a la revisión de la literatura, las opiniones 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 4**.

Tabla 4. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de cérvix: • Metastásico[1], recurrente[2], o persistente[2], • ECOG 0 o 1, • Expresión PD-1[3] (CPS[4] ≥ 1). • Sin quimioterapia sistémica previa • No candidatas* a tratamiento curativo (como cirugía ni radioterapia).
Intervención	Pembrolizumab[5] + quimioterapia basada en platino[6]
Comparador	Quimioterapia basada en platino[6]
Desenlaces	• Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

[1] Metastásico se refiere a paciente con estadio inicial IVB según clasificación FIGO, sin quimioterapia sistémica previa y no candidatas a tratamiento curativo (como cirugía ni radioterapia).
[2] Recurrente se refiere a paciente con enfermedad que ha reaparecido tras tratamientos previos. Persistente se refiere a paciente con enfermedad que se mantiene presente o detectable a pesar de los tratamientos previos. En estas pacientes no debe ser candidatas a tratamiento curativo (como cirugía ni radioterapia).
[3] Proteína ligando 1 de muerte programada
[4] CPS: Combined positive score
[5] Dosis según la ficha técnica aprobada por la DIGEMID: 200mg endovenosa cada 3 semanas. Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.
[6] Quimioterapia basada en platino se refiere al uso de paclitaxel + cisplatino o carboplatino cada 3 semanas
*No ser candidatas: Contraindicación absoluta para tratamiento, toxicidad inaceptable, ya recibieron las terapias alternativas (cirugía, o radioterapia o quimio-radioterapia).

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (21). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

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

Tabla 5. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico

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 en combinación con quimioterapia basada en platino, para mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 12 de abril de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 12 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 aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor de forma independiente y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos 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 correspondiente a “Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso*: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (14) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (15). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (16). 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 ECAs, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (17).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

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

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

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología del Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria de Alemania (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im*

Gesundheitswesen – IQWIG, por sus siglas en alemán) (18). Según esta metodología, la magnitud se evalúa si los resultados son estadísticamente significativos.

Además, se estableció que la magnitud de los efectos deseables e indeseables se evaluará únicamente si la certeza de la evidencia, medida por la metodología GRADE (16), es al menos baja.

Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, se midió la magnitud solo si, además de cumplir con los criterios mencionados anteriormente, el puntaje reportado proviene de un instrumento validado. También se realizó una búsqueda de estudios que informen al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento (**Anexo 1b**).

Si se encuentra dicho umbral y es mayor al 15% del rango de la escala de medición, se usará como primer umbral (U1) para distinguir entre una magnitud trivial y pequeña. El segundo umbral (U2), entre pequeña y moderada, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre moderada y grande, se calculará multiplicando U1 por 4.

En caso de no encontrar umbrales de relevancia clínica y si los datos disponibles lo permiten, se transformará la diferencia de los puntajes finales entre los grupos de intervención y control reportados por el estudio en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWIG (18) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

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 25 de abril 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, sus familiares o cuidadores y/o la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Para ello, se entrevistó a una paciente con las características de la población objetivo y su familiar previamente identificadas por la institución solicitante de la ETS-EMC. La entrevista contó con la participación del equipo metodológico. Posterior al consentimiento de la paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se 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 más quimioterapia basada en platino al tratamiento de mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

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

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e

INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS-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 costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

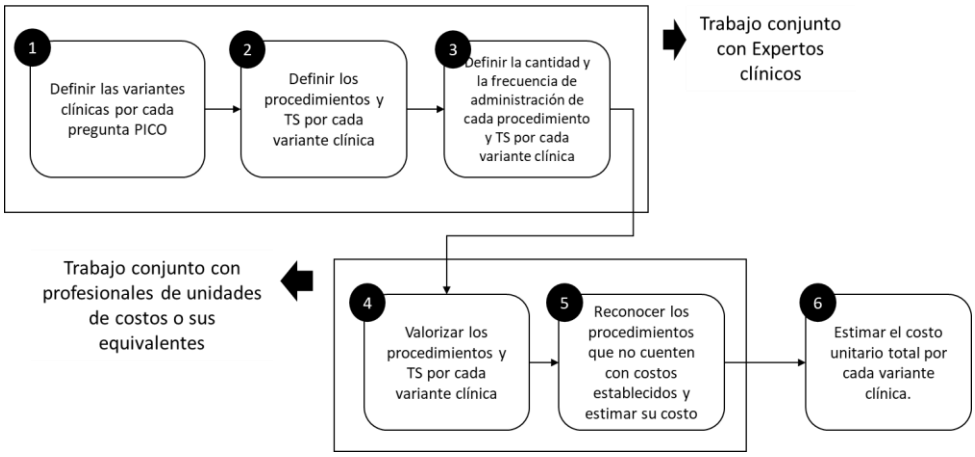
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI, se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha

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

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

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo.



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

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

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

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias del cuello uterino desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 29 de abril de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Los estudios encontrados fueron evaluados considerando los criterios del *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (19) (**Anexo 4**).

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

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (20), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía),

se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 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) de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2017 (21), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2024 (22), *German Guideline Program in Oncology* de 2022 (23), *Korean Society of Gynecologic Oncology* del 2024 (24), *Japan Society of Gynecologic Oncology* del 2022 (25) y de la *European Society of Gynecological Oncology* (ESGO) junto con la *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) y la *European Society of Pathology* (ESP) (26) 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 más quimioterapia basada en platino, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias del cuello uterino desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 29 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

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS-EMC se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 9 de mayo de 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), del IPRESS solicitante – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). Se invito al representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) pero no participó.

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía) recibe quimioterapia con paclitaxel más cisplatino o carboplatino. Es importante señalar que actualmente no se realiza una prueba para identificar a pacientes con expresión PD-L1 ya que dicho tratamiento que se brinda de forma habitual en nuestro contexto no lo requiere.

Las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2017 (21), del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2024 (22), de la *German Guideline Program in Oncology* de 2022 (23), de la *Korean Society of Gynecologic Oncology* del 2024 (24), de *Japan Society of Gynecologic Oncology* del 2022 (25) y de la *European Society of Gynecological Oncology* (ESGO) junto con la *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) y la *European Society of Pathology* (ESP) (26) recomiendan el uso de quimioterapia consistente en paclitaxel más cisplatino o carboplatino con la adición de bevacizumab (para pacientes cuidadosamente seleccionados).

Ninguna guía consultada contraindica el uso de quimioterapia basada en paltino en la población de interés. Incluso la guía de la NCCN del 2024 (22) recomienda brindar quimioterapia como una alternativa de tratamiento en el caso de que las opciones categorizadas como “preferidas” no se encuentren disponibles.

Sin embargo, los representantes del RON, de la IPRESS solicitante y de FISSAL señalan que la presente ETS-EMC evalúa a una población que tiene condición PD-L1 y que, para dicha condición, la única alternativa es quimioterapia más pembrolizumab. En contraste, la representante de DIGEMID señala que la quimioterapia (paclitaxel más cisplatino o carboplatino) disponible en el PNUME, es una alternativa viable para estas pacientes según lo señalado por la guía NCCN. Además, cabe mencionar que el representante de la IPRESS solicitante señaló que sí existe una alternativa de tratamiento pero que no es la ideal para la población con expresión PD-L1.

En base a la información debatida, se realizaron dos rondas de votación y finalmente no se logró el consenso. Se decidió por mayoría simple (tres votos por “no existe alternativa” y dos votos por “sí existe alternativa”) que no existe una alternativa terapéutica disponible para esta población, por lo que “**existe necesidad clínica**”.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 29 artículos procedentes de 2 bases de datos, de los cuales 7 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 7 artículos, 3 de ellos fueron incluidos como parte del cuerpo de evidencia por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Estas 3 publicaciones corresponden al ECA fase III denominado KEYNOTE-826 (7, 10, 27). 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

KEYNOTE-826

Se incluyeron tres publicaciones correspondientes al ECA fase III denominado KEYNOTE-826. Una de ellas presenta los resultados finales para el desenlace de sobrevida global a un tiempo de seguimiento de 40 meses aproximadamente (7), la segunda publicación presenta resultados para el desenlace de calidad de vida a un tiempo de seguimiento de 30 semanas (27) y la última publicación presenta resultados de análisis interinos preespecificados para el desenlace de sobrevida global a una mediana de seguimiento de 22 meses (10). Para efectos de la evaluación de la presente ETS-EMC, se tomaron en cuenta los análisis finales para los desenlaces de interés de la PICO.

El estudio KEYNOTE-826, es un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab más quimioterapia (paclitaxel más cisplatino o carboplatino) [grupo pembrolizumab], en comparación con placebo más quimioterapia [grupo placebo], en mujeres adultos con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente que no han sido tratadas con quimioterapia sistémica, que no son candidatas de terapia curativa, y presentan una valoración con la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1.

Los autores reportaron que la radioterapia previa, incluyendo quimio-radioterapia fue permitida si ésta finalizó al menos dos semanas antes de la aleatorización y todos los efectos adversos asociados se hubieran resuelto. La aleatorización fue estratificada según la presencia de enfermedad metastásica (estadio IVB) en el momento del diagnóstico (sí vs no), el uso planificado de bevacizumab (sí vs no), y la puntuación positiva combinada de PD-L1 (CPS<1 vs CPS 1 a <10 vs CPS≥10).

El estudio analizó la superioridad de pembrolizumab más quimioterapia sobre placebo más quimioterapia en tres subgrupos: CPS ≥1, todos, y CPS ≥10. Tuvo dos desenlaces primarios: sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG). Por ende, plantearon seis hipótesis principales en total, las cuales fueron analizadas siguiendo los métodos secuenciales del grupo O'Brien-Fleming de Lan-DeMets para asignar valores alfa entre los análisis interinos de los desenlaces de SLP y SG para cada subgrupo.

El protocolo del estudio tuvo ocho enmiendas, entre las que destacan el cambio del orden de análisis de las hipótesis principales, así como el reajuste del cálculo de cantidad de eventos necesarios para lograr un poder estadístico adecuado y la reducción del tiempo de seguimiento.

Finalmente, los pacientes podían recibir, además de los medicamentos de estudio, bevacizumab a una dosis de 15 mg por kg cada 3 semanas de acuerdo a práctica local a discreción del médico tratante. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos.

	KEYNOTE-826
Registro	NCT03635567
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (151 centros en 19 países: en Argentina, Australia, Canadá, Chile, Colombia, Francia, Alemania, Israel, Italia, Japón, Corea del Sur, México, Perú, Rusia, España, Taiwán, Türkiye, Ucrania y Estados Unidos) / Desde noviembre de 2018 hasta enero de 2,020 se inscribieron 617 pacientes.

Participantes	617 pacientes en total /
	Para el subgrupo de interés (PD-L1 CPS≥ 1): 548 pacientes
	
	<u>Grupo Pembrolizumab n=273:</u>
	• Mediana y rango de edad: 51 [25-82]
	• Raza blanca: 56%
	• Estado de enfermedad al diagnóstico:
	  • Metastásico (IVB): 20.5%
	  • Persistente o recurrente con metástasis distante: 62.3%
	  • Persistente o recurrente sin metástasis distante: 17.2%
	• Terapia previa:
	  • Quimio radioterapia + cirugía: 15.8%
	  • Radioterapia y cirugía: 6.6%
	  • Quimio radioterapia sola: 41%
	  • Radioterapia sola: 10.3%
	  • Ninguna: 20.5%
	• Uso concomitante de Bevacizumab: 64.1%
	
	<u>Grupo comparador n=275:</u>
	• Mediana y rango de edad: 51 [22-78]
	• Raza blanca: 62.5%
	• Estado de enfermedad al diagnóstico:
	  • Metastásico (IVB): 21.5%
	  • Persistente o recurrente con metástasis distante: 56.7%
	  • Persistente o recurrente sin metástasis distante: 21.8%
	• Terapia previa:

	KEYNOTE-826
	• Quimio radioterapia + cirugía: 17.5% • Radioterapia y cirugía: 7.6% • Quimio radioterapia sola: 37.5% • Radioterapia sola: 7.6% • Ninguna: 21.5% • Uso concomitante de Bevacizumab: 62.2%
Intervención	• Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta por 35 ciclos • Paclitaxel (175 mg m2 de área corporal) y la opción del investigador entre cisplatino (50 mg por m2), o carboplatino (área bajo la curva, 5 mg por milímetro por minuto) cada 3 semanas. ***En la segunda enmienda al protocolo se restringió la cantidad de quimioterapias a 6 ciclos***.
Comparador	• Placebo 200 mg cada 3 semanas hasta por 35 ciclos. • Paclitaxel (175 mg m2 de área corporal) y la opción del investigador entre cisplatino (50 mg por m2), o carboplatino (área bajo la curva, 5 mg por milímetro por minuto) cada 3 semanas. ***En la segunda enmienda al protocolo se restringió la cantidad de quimioterapias a 6 ciclos***.
Desenlaces reportados (seguimiento)	• Sobrevida global (40 meses aproximadamente) • Calidad de vida (30 semanas) • Eventos adversos serios (90 días posteriores al final del tratamiento o dentro de los 30 días si el paciente inició una nueva terapia contra el cáncer)
Financiamiento	Merck Sharp and Dohme

Abreviaturas empleadas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; **PD-L1:** Proteína ligando 1 de muerte programada; **CPS:** Combined positive score.

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

La evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

KEYNOTE-826

Es un ECA fase III, doble ciego, con aleatorización centralizada a través de un sistema de respuesta interactiva (IVRS/IWRS), a razón 1:1, estratificada según las características mencionadas previamente. El participante, el investigador, y personal del financiador involucrados en el cuidado del paciente del estudio estuvieron cegados. El farmacéutico y el analista de datos no estuvieron cegados.

Es posible que el ciego se haya roto para el personal del financiador luego de que el comité externo de monitoreo de datos recomendó modificar el protocolo en base a los resultados preliminares. Por lo que la continuidad del ciego durante el estudio es incierta.

El protocolo del estudio tuvo ocho enmiendas. En el protocolo original, el estudio planeaba evaluar dos objetivos principales, en tres estratos según la expresión de PD-L1 (CPS ≥1, todos, y CPS ≥10), por lo que los autores plantearon seis hipótesis principales en total, con un cálculo de potencia estadística para cada subgrupo evaluado. Se estableció que los análisis serían ajustados por multiplicidad y que el valor alfa se ajustaría según el resultado de la hipótesis previa evaluada según orden preestablecido. El orden inicial de dicho análisis fue el siguiente: en primer lugar, se evaluaría el grupo "CPS ≥10", en segundo lugar, se evaluaría el grupo "CPS ≥1" y finalmente, en tercer lugar, se evaluaría el grupo "todos". Sin embargo, en la tercera enmienda del protocolo, se cambia el orden de los grupos a analizar. En la enmienda, en primer lugar, se evaluaría el grupo "CPS ≥1", en segundo lugar se evaluaría el grupo "todos" y en tercer lugar se evaluaría el grupo "CPS ≥10". También se modificó el tiempo en que se harían los análisis finales e interinos, así como la cantidad de eventos necesarios para alcanzar potencia estadística según ajuste del nuevo análisis de multiplicidad.

La séptima enmienda elimina el segundo análisis interino debido a que el primer análisis interino cumplió con el criterio de "éxito". Además, los autores deciden eliminar el ajuste por multiplicidad para el análisis final de sobrevida global y de sobrevida libre de progresión. Respecto al análisis de otros desenlaces, los análisis de los desenlaces de calidad de vida y de seguridad fueron realizados con fines exploratorios y no fueron ajustados por multiplicidad.

Para el desenlace de sobrevida global, el seguimiento se mantuvo (en la medida de lo posible) a pesar de que el paciente descontinuara uno o todos los tratamientos evaluados. Los participantes eran censurados en la última fecha conocida con vida. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que descontinuaron todas las drogas evaluadas fue superior al 50%. El flujograma del subgrupo de pacientes con CPS ≥1 de interés para la presente ETS-EMC (presentado en el material suplementario de Colombo et al 2021(10)), incluyó a 548 mujeres, de ellas 273 fueron asignadas al grupo de pembrolizumab y 275 al grupo placebo. De ellas, 169 mujeres del grupo de pembrolizumab y 224 del grupo placebo descontinuaron todas las drogas evaluadas.

Solo siete mujeres del grupo pembrolizumab completaron todos los agentes de tratamiento, mientras que ninguna del grupo placebo lo hizo.

Considerando el grupo que no recibió bevacizumab como tratamiento concomitante (n=227), la mediana (rango) de la cantidad de ciclos de pembrolizumab administrados fue 9 (1–35) y de placebo fue 8 (1-31), mientras que el protocolo planificaba la administración de 35 ciclos.

Los participantes podían descontinuar las drogas de estudios de manera independiente, es decir, podían descontinuar o interrumpir quimioterapia o bevacizumab y continuar solo con pembrolizumab; descontinuar pembrolizumab y continuar con quimioterapia y bevacizumab; o incluso solo con bevacizumab.

El riesgo de sesgo fue considerado alto para el desenlace de sobrevida global a un tiempo de seguimiento de 40 meses aproximadamente. Para este desenlace existe riesgo de sesgo de detección incierto ya que después de haber modificado el protocolo, el comité de supervisión ejecutiva y otro personal limitado del financiador podrían abrir el ciego. No se sabe con certeza cuánto afecta al personal que atiende a los pacientes, en especial al descontinuar las intervenciones y tener acceso a otros tratamientos, ni a los evaluadores y analistas de datos. El riesgo de sesgo de desgaste fue incierto, debido a que, si bien se señala que se mantuvo el seguimiento después de descontinuar los tratamientos del estudio, no se tienen los datos suficientes para conocer la cantidad de datos perdidos ni censurados. Tampoco se conoce qué agentes del estudio fueron descontinuados o interrumpidos independientemente. Asimismo, presentó alto riesgo por otros sesgos debido a la modificación del protocolo de análisis de las hipótesis primarias después de revisar los resultados preliminares, y debido a que los análisis finales no fueron ajustados por multiplicidad.

Respecto al desenlace de calidad de vida, el riesgo de sesgo fue considerado alto debido al alto riesgo de sesgo de desgaste. El análisis para la población CPS ≥ 1 que incluyó 499 mujeres, en la semana 30, reportó que solo el 70.3% del grupo pembrolizumab y 54.9% del grupo placebo respondieron a al menos un ítem del cuestionario de calidad de vida, por lo que la cantidad de pérdida de información supera el 10% en cada grupo, y los análisis no fueron ajustados por multiplicidad.

Respecto al desenlace de eventos adversos serios, fue calificado con riesgo de sesgo incierto por la incertidumbre en el riesgo de sesgo de realización y otros sesgos. Esto

debido a la probable apertura del ciego y la descontinuación de las drogas del estudio. Si bien se señala que los desenlaces adversos serios se evaluarán hasta los 90 días posteriores al finalizar el tratamiento, no queda claro si se refiere a la finalización de la administración de únicamente pembrolizumab, o la finalización de la administración de todas las posibles terapias del estudio (pembrolizumab, quimioterapia y bevacizumab). En conclusión, no queda claro si los efectos adversos se deben únicamente a la adición de pembrolizumab.

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

D. Principales resultados

1. Sobrevida global a 40 meses aproximadamente

El estudio ha presentado los resultados del primer análisis interino en el artículo de Colombo et al 2021 (10) y los resultados finales en el artículo de Monck et al 2023 (7). Para fines de esta ETS-EMC se tomaron en cuenta los resultados finales. Así mismo, el estudio preespecificó el análisis de tres subgrupos “CPS ≥1”, “todos” y “CPS ≥10”. Para fines de esta ETS-EMC se tomaron en cuenta los resultados finales del grupo “CPS ≥1”. El estudio permitió que los pacientes reciban bevacizumab como terapia concomitante a discreción del médico tratante y según práctica local. Debido a que la PICO de interés no incluye a pacientes que hayan recibido bevacizumab concomitante, se decidió tomar en cuenta los resultados del subgrupo de paciente que no recibió bevacizumab reportados en el material suplementario de Monck et al 2023 (7). No se reportaron los porcentajes de evento para cada grupo.

A 40 meses de seguimiento aproximadamente, la incidencia de mortalidad se reportó para el subgrupo de mujeres con CPS ≥1 con o sin bevacizumab del grupo placebo, la cual fue de 73.1% (201/275). No se reportaron datos individuales para mujeres en las que no se brindó bevacizumab. Tampoco se reportó la incidencia de mortalidad para las mujeres del grupo de interés para la PICO que recibieron pembrolizumab más quimioterapia. El efecto relativo en la sobrevida global al brindar pembrolizumab más quimioterapia en comparación con placebo más quimioterapia fue una Razón de Hazards [HR]: 0.61 (IC 95%: 0.44 a 0.85). Tomando como basal a la frecuencia de eventos en el grupo “CPS ≥1” con o sin bevacizumab de, la diferencia absoluta de riesgos fue -18% (IC 95%: -29% a -5.9%). La mediana del tiempo de sobrevida no

fue reportada. La certeza de evidencia fue considerada baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo debido a riesgo de sesgo alto en otros sesgos por múltiples modificaciones al protocolo, sesgo de desgaste debido al inadecuado reporte de la cantidad de datos censurados o mujeres que descontinuación del medicamento de estudio pero que continuaron otros medicamentos, y por el potencial sesgo de evaluación debido a la apertura de ciego de ciertos pacientes.

2. <u>Calidad de vida</u>

A la semana 30 de seguimiento, el puntaje de valoración global de la calidad de vida fue evaluada mediante la escala *The European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life of Cancer Patients* (EORTC QLQ-C30) (en la que, a mayor puntaje, mejor calidad de vida para el dominio de valoración global). Se tomaron en cuenta los resultados para el subgrupo “CPS ≥1” con o sin bevacizumab reportado en material suplementario de Monk et al 2023 (27) ya que el estudio no reportaba análisis por subgrupo que no recibió bevacizumab.

La evaluación de calidad de vida a la semana 30 de seguimiento fue de +67.4 puntos (Desviación Estándar [DE]: 20.8) en el grupo pembrolizumab, y +69.1 (DE:18) en el grupo placebo. El equipo metodológico calculó el efecto absoluto en base a la diferencia de medias estandarizada (DME) usando el programa Revman de Cochrane. El DME calculado fue de -0.09 desviaciones estándar (IC 95%: -0.31 a +0.13).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado dos niveles por limitaciones muy serias dado que presenta alto riesgo de sesgo de desgaste y riesgo de sesgo incierto en otros sesgos. Adicionalmente, se decide disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta, dado que a más de la mitad de la población se le administró bevacizumab, y se disminuyó un nivel por imprecisión, debido a que el IC 95% sobrepasa un umbral de relevancia clínica preespecificado.

También se reportaron los efectos de pembrolizumab más quimioterapia en comparación con placebo más quimioterapia para el dominio de funcionamiento físico de la calidad de vida (DME: -0.13; IC 95%: -0.35 a +0.09). La certeza de la evidencia para los efectos de dicha dimensión fue considerad muy baja habiéndose penalizado dos niveles por limitaciones muy serias dado que presenta alto riesgo de sesgo de

desgaste y riesgo de sesgo en otros sesgos. Adicionalmente, se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta, dado que a más de la mitad de la población se le administró bevacizumab, y dos niveles por imprecisión, debido a que el IC95% sobrepasa dos umbrales de relevancia clínica.

3. Eventos adversos serios a aproximadamente 64 meses

Los eventos adversos serios se evaluaron a los 90 días posteriores al finalizar el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores si el paciente inició una nueva terapia contra el cáncer. Se tomó en cuenta los datos reportados en el portal Clinicaltrial.gov en los que se presentan los eventos adversos para toda la población ya que dicho portal no reporta datos para el subgrupo de interés.

La incidencia de eventos adversos serios fue 51.14% (157/307) en el grupo pembrolizumb y 42.72% (132/309) en el grupo placebo. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.20 (IC 95%: 1.01 a 1.42) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +9% (IC 95%: 0% a +18%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado un nivel por evidencia indirecta, dado que a más de la mitad de la población se le administró bevacizumab. Adicionalmente se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo debido a reporte inadecuado de tratamientos descontinuados que imposibilita saber si los efectos fueron por los agentes estudiados o tratamientos concomitantes y riesgo de realización incierto por potencial apertura de ciego luego de modificado el protocolo. Además, se disminuyeron dos niveles de certeza por imprecisión muy seria debido a que el IC 95% cruza dos umbrales de relevancia clínica (0.90 y 0.75).

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

Población: Mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía)
Intervención: Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino
Comparador: Quimioterapia
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global a aproximadamente 40 meses:*** ECA KEYNOTE-826 reportado en Monk et al. 2023 (7).
- ***Calidad de vida a 30 semanas:*** ECA KEYNOTE-826 reportado en Monk et al. 2023 (27).
- ***Eventos adversos serios a 90 días después de finalizado el tratamiento:*** ECA KEYNOTE-826 reportado en Clinical Trial NCT03635567.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios (muestra)**	**Intervención: Pembrolizumab + quimioterapia**	**Comparación: Placebo + quimioterapia**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación****
Sobrevida global [mortalidad global] (aproximadamente 40 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III subgrupo CPS ≥1, no uso de bevacizumab concomitante (n=202)	(n=98) Incidencia de mortalidad: No reportada	(n=104) Incidencia de mortalidad: Se tomó en cuenta el basal del subgrupo CPS ≥1 con o sin bevacizumab 201/275 (73.1%)	**HR: 0.61** (0.44 a 0.85)	**180 menos por 1000** (de 292 menos a 59 menos) -18% (- 29% a - 5.9%)	⨁⨁◯◯ BAJA[a]	Si brindamos pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia a 1000 mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), podría ser que haya 180 muertes menos (IC 95% -292 a -59) en aproximadamente 40 meses de seguimiento. Es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.
Calidad de vida – escala EORTC QLQ-C30 [a más puntos, mejor	CRÍTICO	1 ECA fase III Subgrupo CPS ≥1, (n=499)	(n=180) Valoración global	(n=145) Valoración global	-	**DME -0.09** (*) (-0.31 a +0.13)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [b,c,d]	Los efectos en la valoración global de la calidad de vida al brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia en mujeres adultas

calidad de vida] (a 30 semanas)			+67.4 (DE: 20.8)	+69.1 (DE: 18)				con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), son inciertos.
			(n=180) Funcionalidad física +73.2 (DE: 23.4)	(n=145) Funcionalidad física +76.1 (DE: 19.5)	-	**DME -0.13** (*) (-0.35 a +0.09)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[b,c,e]	Los efectos en la dimensión de funcionamiento físico de la calidad de vida al brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia en mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), son inciertos.
Eventos adversos serios (a 90 días después de finalizado el tratamiento o 30 días si inicio un tratamiento anticáncer nuevo)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=616)	157/307 (51.14%)	132/309 (42.72%)	**RR: 1.20** (1.01 a 1.42) (*)	**85 más por 1000** (de 4 más a 179 más) +9% (0% a +18%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,f,g]	Los efectos en los eventos adversos serios al brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia en mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), son inciertos.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; **NA:** No alcanzada; **DE**: desviación estándar; **EORTC**: *The European Organization for Research and Treatment of Cancer*; **QLQ-C30**: *Quality of Life of Cancer Patients*
*Calculado por el equipo metodológico del CETS
**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo debido a riesgo de sesgo alto en otros sesgos por múltiples modificaciones al protocolo, sesgo de desgaste debido al inadecuado reporte de la cantidad de datos censurados o mujeres que descontinuación del medicamento de estudio pero que continuaron otros medicamentos, y por el potencial sesgo de evaluación debido a la apertura de ciego de ciertos pacientes.
b. Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo por alto riesgo de sesgo de desgaste e incierto riesgo de otros sesgos.
c. Se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta, dado que a más de la mitad de la población se le administró bevacizumab concomitante.
d. Se decide disminuir un nivel por imprecisión, debido a que el IC95% sobrepasa un umbral preespecificado.
e. Se decide disminuir dos niveles por imprecisión, debido a que el IC95% sobrepasa dos umbrales preespecificados.
f. Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a reporte inadecuado de tratamientos descontinuados que imposibilita saber si los efectos fueron por los agentes estudiados o tratamientos concomitantes, y riesgo incierto de realización por potencial apertura de ciego luego de modificado el protocolo.
g. Se decide disminuir dos niveles por imprecisión debido a que el IC 95% cruza dos umbrales de relevancia clínica (0.90 y 0.75).

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de evidencia para sobrevida global fue baja, mientras que para calidad de vida y eventos adversos serios fue muy baja. Según el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo", cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En tal sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada como "**muy baja**".

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Durante la entrevista con la paciente de iniciales C.R.H.C., se logró percibir expectativa por la posibilidad de ser beneficiada por una terapia que le permita, en sus propias palabras "sentirse bien" y "vivir por más tiempo". Ante la pregunta: "¿qué beneficios quiere obtener del tratamiento?", refirió que "Yo solo quiero sentirme bien".

De manera similar, ante las preguntas: "¿Qué efectos secundarios o desventajas del tratamiento son los que más le preocupan?" y "¿Qué efectos secundarios no estaría dispuesto a aceptar de su tratamiento contra el cáncer?". Para estas preguntas, el familiar del paciente (su hija) aportó que, si es por su bien, está dispuesta a aceptar los efectos secundarios. La paciente se encontraba recibiendo quimioterapia y los efectos adversos le impedían comunicarse adecuadamente. De ello se infiere que la paciente priorizada "vivir más" (sobrevida global), y calidad de vida. Esta información fue tomada en consideración para la priorización de los desenlaces para la ETS-EMC.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes con esta condición. No se hallaron estudios que reportaran desenlaces importantes para las mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía).

Se tomó en consideración la consulta a los pacientes, sus familiares o cuidadores y/o la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología IQWIG (18). Para identificar las diferencias mínimas importantes de los desenlaces numéricos reportados por los pacientes (desenlace de calidad de vida) 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. No se hallaron estudios que reportaran dicho umbral de relevancia clínica. Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWIG son:

- Para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo ≥5%	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia clínica		<0.90

- Para desenlaces numéricos no reportados por el paciente

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

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

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab más quimioterapia en mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como

radioterapia o cirugía), presentado en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWIG (18) y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 11**).

Tabla 11. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (40 meses aproximadamente) [CRÍTICO]	**HR: 0.61 (0.44 a 0.85)** Baja ⊕⊕◯◯	Certeza de evidencia **baja.** Beneficio de **magnitud moderada**.
Calidad de vida (a las 30 semanas) escala EORTC QLQ-C30 [CRÍTICO]	**Valoración global DME -0.09 (*)** (-0.31 a +0.13) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja.** Magnitud de efectos **no cuantificable.**
	Valoración global DME -0.13 (*) (-0.35 a +0.09) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja.** Magnitud de efectos **no cuantificable.**
Eventos adversos serios (a 90 días después de finalizado el tratamiento o 30 días si inicio un tratamiento anticáncer nuevo) [CRÍTICO]	**RR: 1.20 (1.01 a 1.42)** Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja.** Magnitud de efectos **no cuantificable.**

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

En mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), los efectos de pembrolizumab con quimioterapia basada en platino en comparación con solo quimioterapia sobre la sobrevida global (mortalidad) a aproximadamente 40 meses de seguimiento son de magnitud moderada y de certeza baja. Mientras que la calidad de vida global, y dimensión de funcionamiento físico a las 30 semanas de tratamiento son de certeza muy baja y no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. En global la magnitud de efectos deseables fue considerada como "**moderada**".

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

En mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), los efectos adversos serios de pembrolizumab con quimioterapia basada en platino en comparación con solo quimioterapia basada en platino, son de certeza muy baja y no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. Por ello, por mayoría se concluyó que el juicio para la magnitud de efectos indeseables fue "**no lo sé**" (tres votos por "no lo sé" y dos votos por "magnitud pequeña").

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

Tomando en cuenta que los beneficios fueron catalogados como moderados, los daños como desconocidos, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? No se obtuvo consenso inicial, dado que tres miembros de grupo de trabajo consideraron que el balance entre efectos deseables e indeseables "se desconoce", mientras que otros dos miembros del grupo de trabajo, opinaron que se debe tomar en consideración el tamaño de efectos deseable encontrado y que, por ende, el balance debería ser "probablemente favorece a la intervención".

Como no se llegó a consenso, se realizó una segunda votación en la que un participante cambio su voto de "se desconoce" a "probablemente favorece a la intervención".

Finalmente, no se logró consenso y se decidió por mayoría simple (tres votos por "probablemente favorece a la intervención" y dos votos por "se desconoce") que el balance de efectos deseables e indeseables "**probablemente favorece a la intervención**".

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo valoró si la magnitud del beneficio de la adición de pembrolizumab a quimioterapia es sustancial en los desenlaces relevantes para las mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico recurrente o persistente con PD-L1 CPS ≥1, y que dichos beneficios estén basados en evidencia con certeza al menos moderada.

Tomando en cuenta que la magnitud de los efectos deseables pembrolizumab son moderados, pero con certeza de la evidencia muy baja, el grupo de trabajo determinó que pembrolizumab es una tecnología sanitaria "**no innovadora**".

V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaron el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud para las mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía). Sin embargo, es importante mencionar que para que se pueda implementar este tratamiento, las mujeres deben realizarse un examen de PD-L1 y obtener un CPS ≥ 1 para ser seleccionadas para dicho tratamiento. Dicha prueba está disponible en establecimientos de salud del Perú, no está cubierta por el SIS y está considerado como un procedimiento no tarifado. Sin embargo, la representante FISSAL, señaló que dicho procedimiento no constituye un gasto de bolsillo para la paciente, es solo un proceso administrativo de desembolso distinto al proceso regular y que es financiado por FISSAL. Esto implica un proceso adicional antes de poder decidir si la paciente es candidatas a recibir el tratamiento, pero los especialistas del INEN señalan que el tiempo que implica llevar a cabo esta prueba no perjudica significativamente el inicio de tratamiento de la paciente.

Por otro lado, la vía de administración de pembrolizumab es similar a la vía de administración de quimioterapia, por lo que no habría mayor impacto en ese aspecto.

Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Tres de los cinco miembros del grupo de trabajo consideraron que la implementación de pembrolizumab probablemente no tendría ningún impacto en la equidad en salud. Sin embargo, los dos miembros del grupo de trabajo restantes consideraron que la equidad probablemente aumentaría porque pacientes de condiciones económicas bajas podrían acceder a este nuevo medicamento y tendría la oportunidad de recibir inmunoterapia como lo hacen pacientes con otras patologías.

No se llegó a un consenso y por mayoría se concluyó que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia, "**probablemente no tenga ningún impacto en la equidad**".

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon dos subgrupos por grupos etarios (de 18 a 50 años y mayores de 50 años) y 3 variantes clínicas según localización de la metástasis **(Anexo 5).** Se calculó los costos de cada una de las variantes siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. Dentro de cada una de las 3 variantes clínicas se consideró el porcentaje de los subgrupos etarios identificados, debido a que no tuvieron gran repercusión en los costos, no ameritaba presentar los costos de manera diferenciada. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 12. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía).

Variante clínica		IREN S/.		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Pacientes adultas con CCervix - Metástasis se extiende a Pulmón (Quimioterapia)	INEN	13,618.11	987.28	**14,605.39**
Pacientes adultas con CCervixm - Metástasis se extiende a Abdomen (Quimioterapia)	INEN	12,558.11	987.28	**13,545.39**
Pacientes adultas con CCervixm - Metástasis se extiende a Pelvis (Quimioterapia)	INEN	12,550.11	987.28	**13,537.39**
Pacientes adultas con CCervixm - Metástasis se extiende a Pulmón (Pembrolizumab)	INEN	13,625.50	307,314.36	**320,939.86**
Pacientes adultas con CCervixm - Metástasis se extiende a Abdomen (Pembrolizumab)	INEN	12,565.50	307,314.36	**319,879.86**
Pacientes adultas con CCervixm - Metástasis se extiende a Pelvis (Pembrolizumab)	INEN	12,557.50	307,314.36	**319,871.86**

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Diferencia de costos entre pembrolizumab más quimioterapia y quimioterapia.

Variante clínica		Comparador: Quimioterapia	TS: Pembrolizumab + Quimioterapia	Diferencia de costos (S/) (Pembrolizumab + quimioterapia) - quimioterapia
Pacientes adultas con CCervix - Metástasis se extiende a Pulmón	INEN	14,605.39	320,939.86	306,334.47
Pacientes adultas con CCervix - Metástasis se extiende a Abdomen	INEN	13,545.39	319,879.86	306,334.47
Pacientes adultas con CCervix - Metástasis se extiende a Pelvis	INEN	13,537.39	319,871.86	306,334.47

En este sentido los resultados del análisis de costos reportaron que el uso de pembrolizumab más quimioterapia en mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), genera un incremento en los costos por paciente, al año, de **306,334.47 soles** más, considerando los precios mínimos de cada esquema de tratamiento reportados desde setiembre de 2023 hasta febrero de 2024 en el catálogo de precios CATPREC. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que pembrolizumab más quimioterapia basada en platino generaba "**costos extensos"**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de pembrolizumab más quimioterapia en la población de interés de la presente ETS-EMC. Por lo que, el grupo de trabajo valoró este criterio como "**ningún estudio incluido**".

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 15**.

Tabla 15. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé

			ni a la comparación				
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), el grupo de trabajo recomienda el uso de pembrolizumab más quimioterapia basada en platino **(recomendación a favor basada en una certeza global de la evidencia muy baja)**.

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Cuatro de los cinco miembros del grupo de trabajo señalaron que se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que, si bien el costo es elevado, y la evidencia es de muy baja certeza, le dan mayor valor a la magnitud moderada observada en el desenlace de sobrevida global y que a pesar de que, por mayoría, se concluyó que se desconoce la magnitud de los eventos adversos, ellos consideran que son pequeños. Señalan, además, que su implementación les da a las pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥1) la opción de un tratamiento adecuado para su condición específica. Solo un miembro del grupo de trabajo votó por no recomendar la TS en base a que no es un TS innovadora, la certeza de evidencia es muy baja y los costos son extensos.

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), la magnitud de los beneficios de brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia fue moderada y los daños fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia más baja de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.

VIII CONCLUSIONES

- En etapas avanzadas del cáncer de cérvix, la quimioterapia sigue siendo la piedra angular del tratamiento, Sin embargo, la tasa de respuesta suele ser variable. Por ello, se están evaluando agentes inmunoterapéuticos que actúan contra la proteína de puntos de control llamada PD-1 para mejorar la supervivencia de mujeres con esta neoplasia.
- El pembrolizumab o Keytruda® es un anticuerpo monoclonal (mAb) inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizado con alta especificidad de unión al receptor de muerte celular

programada 1 (PD 1), inhibiendo así su interacción con el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y la célula programada ligando de muerte 2 (PD-L2).

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar pembrolizumab más quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, como tratamiento para mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), 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.
- Sobre el criterio de carga de enfermedad, el Perú en 2019 el cáncer de mama causó de 373.84 AVISA por 100,000 mujeres y de 12.61 años vividos con discapacidad.
- Existe necesidad clínica dado que las alternativas actualmente disponibles en el PNUME, como la quimioterapia basada en platino, no serían la opción más adecuada para esta población que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1).
- Se identificó un ECA (KEYNOTE-826) que evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab más quimioterapia, en comparación con solo quimioterapia, como tratamiento para mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores expresen sin tratamiento sistémico previo y no candidatas a tratamiento curativo.
- El pembrolizumab más quimioterapia, en comparación con solo quimioterapia, podría tener un efecto moderado en mortalidad a los 40 meses de seguimiento aproximadamente (certeza de evidencia baja), y tener no efecto sobre calidad de vida (certeza de evidencia muy baja) aunque la evidencia es muy incierta en este último caso. En cuanto a los daños a los 90 días después de finalizado el tratamiento podría aumentar en el riesgo de eventos adversos serios (certeza de evidencia muy baja). Con los resultados de dicho estudio y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWIG, la magnitud global de los efectos deseables como **moderado**, la magnitud de los efectos indeseables como **se desconoce.** Dado que la certeza global de la evidencia fue **muy baja**, se concluyó que el balance de efectos **probablemente favorece a la intervención.** Así también, pembrolizumab fue calificada como **TS no innovadora**.
- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de pembrolizumab en la equidad en salud, pero la administración de pembrolizumab es similar a la administración de quimioterapia y si bien se necesita adicionar una prueba para identificar a las mujeres que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1) esto no perjudicaría el inicio del tratamiento. Por ende, la adición de pembrolizumab **probablemente no impactaría en la equidad.**

- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia mujeres adultas con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía) genera un incremento anual en los costos por paciente de 306,334.47 soles, valorándose el uso de pembrolizumab más quimioterapia como **costos extensos.**
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que **ningún estudio había sido incluido**.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de RON	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Luis MAS LÓPEZ	Médico especialista solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Arturo VEGA RENGIFO	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Flor MIRABAL VERAMENDI	Representante de FISSAL	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

C.R.H.C.	Paciente o Representante de paciente	Proporcionar información sobre los desenlaces importantes para el grupo de pacientes con la condición de interés, así como su orden de prioridad.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

XI FINANCIAMIENTO

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

XII REFERENCIAS

1. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. Expert review of anticancer therapy. 2021;21(6):657-71.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
3. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. The Lancet Global health. 2023;11(2):e197-e206.
4. Cervix Uteri [press release]. The Global Cancer Observatory2020.
5. Evaluation IfHMa. GBD Compare Seatle, WA: University of Washington; 2020 [Available from: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare.
6. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades. Estudio de Carga de Enfermedad, Perú, 2019 Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2023

[Available from: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/carga-de-enfermedad-y-analisis-de-la-demanda/.

7. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(36):5505-11.
8. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. Lancet (London, England). 2019;393(10167):169-82.
9. Mauricio D, Zeybek B, Tymon-Rosario J, Harold J, Santin AD. Immunotherapy in Cervical Cancer. Current oncology reports. 2021;23(6):61.
10. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. The New England journal of medicine. 2021;385(20):1856-67.
11. U.S. Food and Drug Adminsitration. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use: U.S. Food and Drug Adminsitration; 2020 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s066lbl.pdf.
12. European Medicines Agency. Keytruda pembrolizumab: European Medicines Agency; 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda#assessment-history.
13. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). KEYTRUDA® PEMBROLIZUMAB 100mg/4mL Lima: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID); 2023 [Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01015_V01.pdf.
14. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria. 2018;21(1).
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343.
16. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):401-6.
17. 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. Journal of clinical epidemiology. 2020;119:126-35.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. General Methods. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2023.
19. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. International journal of technology assessment in health care. 2022;38(1):e13.
20. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBC Compare: University of Washington; 2023 [Available from: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.
21. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Cervical Cancer: NCCN.org; 2024.
23. German Guideline Program in Oncology. Evidence-based Guideline Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Patients with Cervical Carcinoma: German Guideline Program in Oncology; 2022.
24. Yoo JG, Lee SJ, Nam EJ, No JH, Park JY, Song JY, et al. Clinical practice guidelines for cervical cancer: the Korean Society of Gynecologic Oncology guidelines. Journal of gynecologic oncology. 2024;35(2):e44.
25. Seino M, Nagase S, Tokunaga H, Yamagami W, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology 2022 guidelines for uterine cervical neoplasm treatment. Journal of gynecologic oncology. 2024;35(1):e15.
26. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer–Update 2023. Virchows Archiv. 2023;482(6):935-66.
27. Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2023;24(4):392-402.
28. Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2024;10(2):185-92.
29. Liang KW, Chen LJ, Wang CH, Ma KS, Hsia LH, Wang PH. Impact of programmed cell death protein 1 inhibitor therapy on the survival of patients with advanced or

recurrent uterine cancers: a meta-analysis. Frontiers in immunology. 2024;15:1331994.

30. Nishio S, Yonemori K, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. Cancer science. 2022;113(11):3877-87.

31. Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, Garcia M, Siepmann T, Hasenburg A, et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer-A Systematic Review of Clinical Trials. Cancers. 2022;14(2).

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12/04/24	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 12/04/24	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR ((cervical[tiab] OR cervix[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR carcinoma[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumor[tiab]))) AND (Metasta*[tiab] OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh] OR recurrence[tiab] OR recurrent[tiab] OR relapse[tiab] OR Recrudescence[tiab] OR persistent[tiab]))	35,528
Intervención	2	(pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab])	9,291
Ensayo clínico aleatorizado	3	(("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]))	1,825,273
Revisión sistemática	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR 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]))))	586,910
Diseño	5	#3 OR #4	2,206,224
Final	6	#1 AND #2 AND #5	20

Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)
Fecha de búsqueda	12/04/24

Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 12/04/24	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población e intervención	1	(cervical cancer OR cervical neoplasm) AND (pembrolizumab OR KEYTRUDA) Filtro aplicado: ensayos clínico controlado	19

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		22/04/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 22/04/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR ((cervical[tiab] OR cervix[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR carcinoma[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumor[tiab]))))	150,813
Diferencia mínima importante	2	("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])	8,337
Final	3	#1 AND #2	11

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		25/04/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 25/04/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR ((cervical[tiab] OR cervix[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR carcinoma[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumor[tiab]))) AND (Metasta*[tiab] OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh] OR recurrence[tiab] OR recurrent[tiab] OR relapse[tiab] OR Recrudescence[tiab] OR persistent[tiab]))	38,251
Preferencias, valores	2	(acceptability[tiab] OR "user participation"[tiab] OR "users participation"[tiab] OR "users' participation"[tiab] OR "patient participation"[tiab] OR "patients participation"[tiab] OR "patient perspectives"[tiab] OR patient's perspective*[tiab] OR "patient views"[tiab] OR "patients view"[tiab] OR "Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract])	158,623
Final	3	#1 AND #2	88

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29/04/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 29/04/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de busqueda**	**Resultado**
Intervención	1	(pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab])	9,367
Costo-efectividad	2	(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	270,592
Latinoamérica	3	(("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	1,180,309

		Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	14

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	pembrolizumab	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	pembrolizumab	0
EVID@EASEY	pembrolizumab AND ((tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_cervical_cancer") AND evideasy_perguntas:("custoslocais_evidenciaslocais"))	0
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	pembrolizumab	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	pembrolizumabe AND metástase	0
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	pembrolizumab	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec	pembrolizumab	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	pembrolizumab	0

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29/04/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 29/04/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR ((cervical[tiab] OR cervix[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR carcinoma[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumor[tiab]))) AND (Metasta*[tiab] OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh] OR recurrence[tiab] OR recurrent[tiab] OR relapse[tiab] OR Recrudescence[tiab] OR persistent[tiab]))	37,491
Intervención	2	(pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab])	9,367
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab]))) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab]))) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab]))) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab]))) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American	2,370,485

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

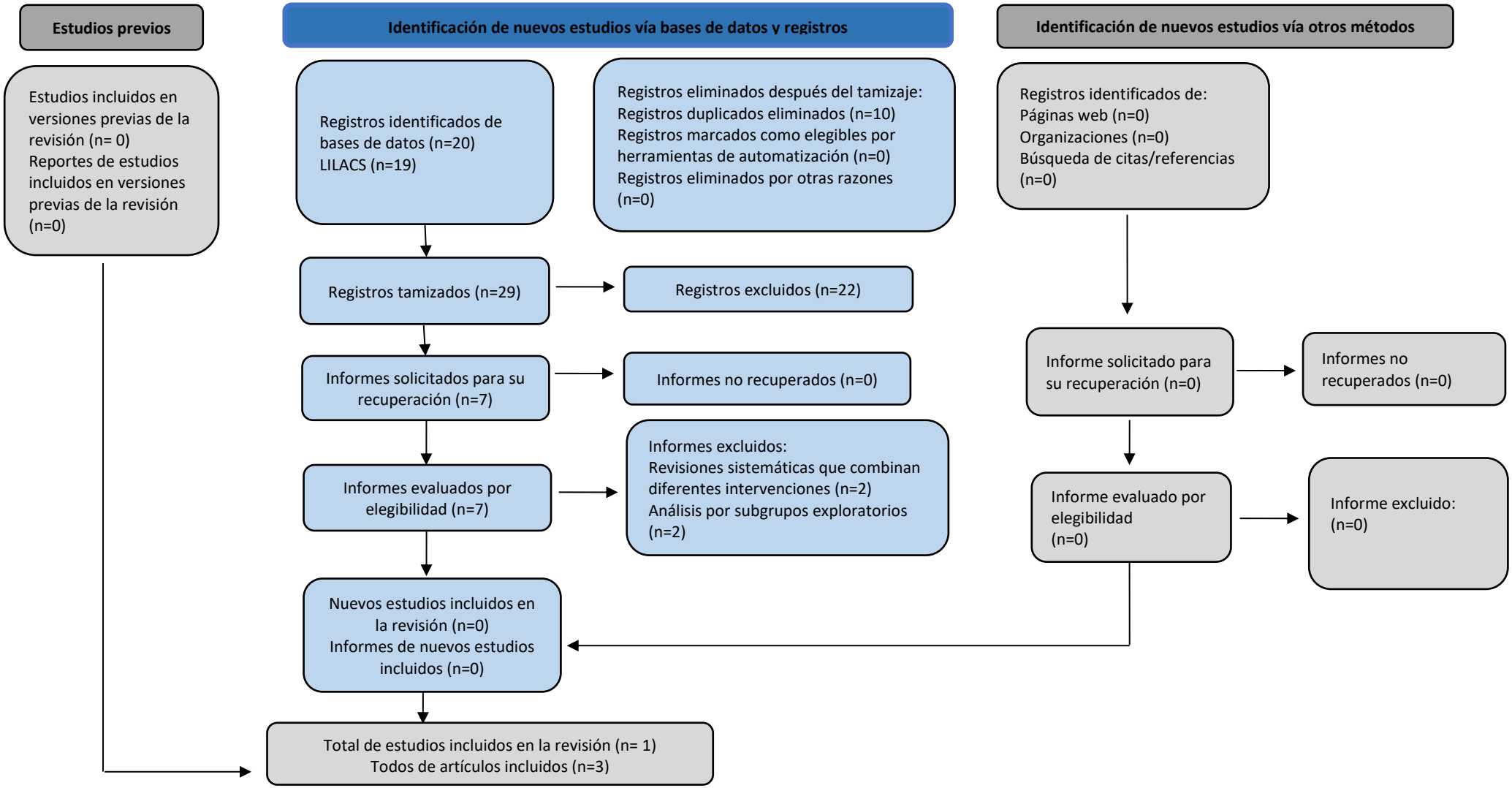
		cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))	
Latinoamérica y el Caribe	4	(("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) 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	1,180,190

		("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

Estrategia de búsqueda en EVID@EASY

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	PEMBROLIZUMAB AND ((tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_cervical_cancer") AND evideasy_perguntas:("aspectos_equidade"))	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	Tewari, et al 2024 (28)	Reporta los resultados de análisis de subgrupos exploratorios del ECA KEYNOTE-826 y de no interés para la PICO
2	Liang, et al 2024 (29)	Una RS que meta analiza o combina diferentes intervenciones.
3	Nishi, et al 2022 (30)	Reporta los resultados de análisis de subgrupos exploratorios del ECA KEYNOTE-826 y de no interés para la PICO.
4	Schmidt et al, 2022 (31)	Una RS que meta analiza o combina diferentes intervenciones.

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

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

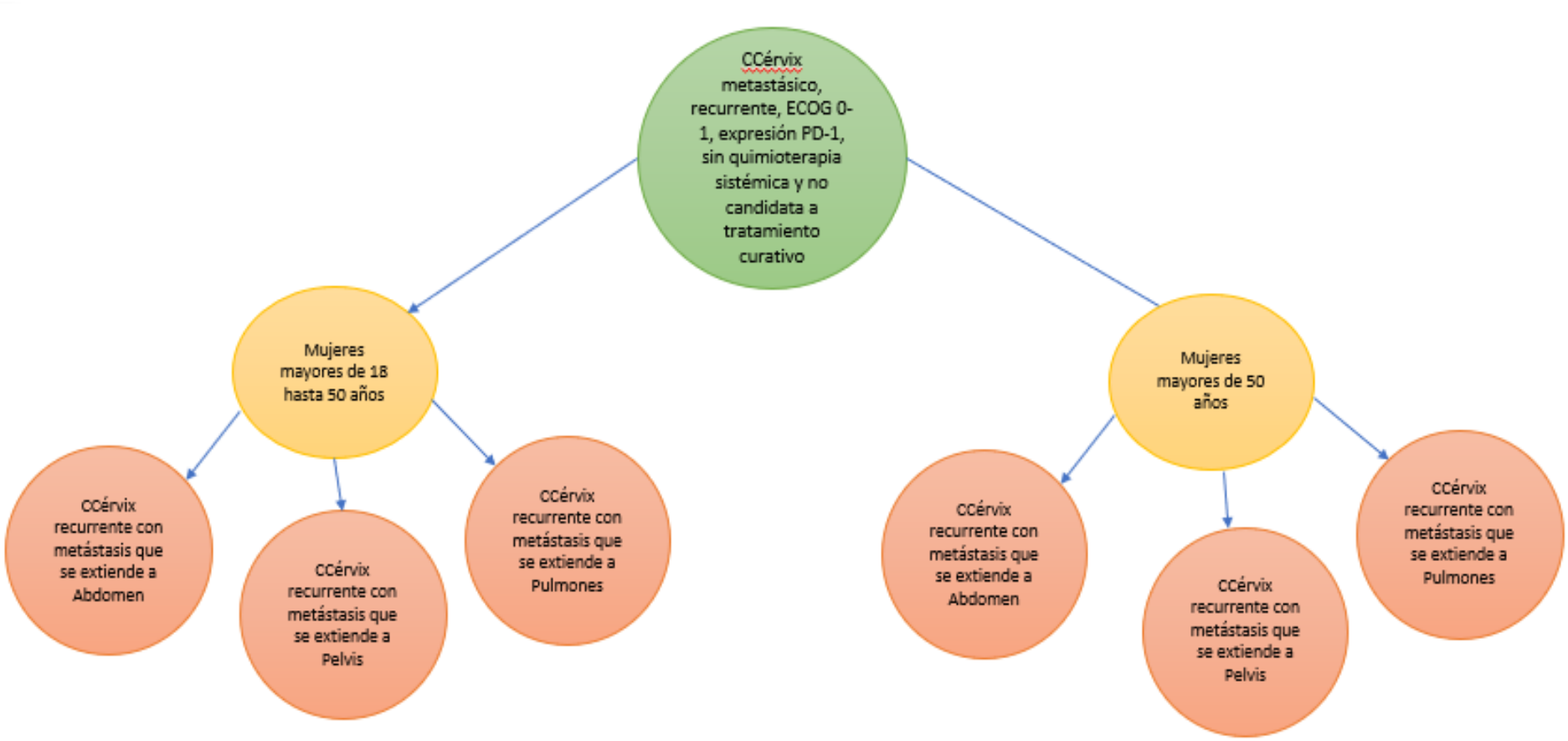
Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida *a los 40 meses aproximadamente*	**Monk (2023)**	+	+	? **a**	? **a**	? **b**	+	- **c, d**
Calidad de vida *a semana 30* (QLQ-C30)	**Monk (2023)**	+	+	? **a**	? **a**	- **e**	+	? **d, f**
Eventos adversos serios *Hasta dentro de los 90 días posteriores al final del tratamiento o dentro de los 30 días si el paciente inició una nueva terapia contra el cáncer*	**NCT03635567**	+	+	? **a**	? **a**	+	-	? **d**

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Es un estudio doble ciego, pero se señala que el analista estadístico es personal del financiador y no estuvo cegado, asimismo, se indica que, si el comité externo de monitoreo de datos recomienda modificar el protocolo, (situación que sucedió), el comité de supervisión ejecutiva y otro personal limitado del financiador podrían abrir el ciego. No se sabe con certeza cuánto afecta al personal que atiende a los pacientes en especial al descontinuar las intervenciones y tener acceso a otros tratamientos, ni a los evaluadores y analistas de datos.
b: Si bien se señala que se continuó con el seguimiento después de descontinuar los tratamientos, no se tienen los datos suficientes para conocer la cantidad de datos perdidos y censurados.
c: El estudio tiene 2 objetivos primarios y se estratificaron por 3 subgrupos (todos los incluidos, CPS ≥ 10; y CPS ≥ 1) lo que significa que se evaluaron 6 hipótesis primarias. Se preespecificó un análisis con ajuste de multiplicidad. Sin embargo, el protocolo fue modificado después de conocer los resultados preliminares. Los cambios importantes que potencialmente impacten en el resultado son: cambio en el orden de análisis de hipótesis, (en lugar de iniciar con el subgrupo CPS ≥ 10, inician el análisis con el subgrupo CPS ≥ 1), el análisis interino 2 es anulado, se recalculan el tamaño de muestra y eventos para nueva potencia estadística, el tiempo de seguimiento para análisis final. Adicionalmente el subgrupo de paciente que no recibieron bevacizumab no presenta cálculo de muestra ni de eventos para cumplir con la potencia estadística adecuada. El análisis final no fue ajustado por multiplicidad. El análisis final se hizo sin llegar a la cantidad necesaria de eventos en el subgrupo CPS ≥ 1, la cantidad de eventos necesaria era de 378 y hubo 354 eventos.
d: El flujograma de la subpoblación CPS ≥ 1 señala que 169/273 (61.9%) del grupo pembrolizumab y 224/275 (81.5%) del grupo placebo descontinuaron todos los agentes de tratamiento (pembrolizumab, bevacizumab, paclitaxel, cisplatino o carboplatino), y solo 96/273 (35.2%) del grupo de pembrolizumab y 51/275 (18.5) del grupo placebo continuaron recibieron al menos uno de los agentes antes mencionados (no necesariamente pembrolizumab).
e: El análisis para la población CPS ≥ 1 incluyó 499 mujeres (246 para el grupo de pembrolizumab y 253 para el grupo placebo) porque fueron las que al menos recibieron una dosis de los tratamientos evaluados y respondieron a al menos una entrevista post línea base). En la semana 30, solo el 70.3% del grupo pembrolizumab y 54.9% del grupo placebo respondieron al menos un ítem del cuestionario preespecificado, por lo que la cantidad de pérdida de información supera el 10% en cada grupo.
f: Los análisis son exploratorios y no fueron ajustados por multiplicidad

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

Esquema: Pembrolizumab + Quimioterapia basada en platino

PATOLOGIA					
	Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Pulmón				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	18	100%	11.00	198.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00

82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
45300	PROCTOSIGMOIDOSCOPÍA DIAGNÓSTICA RÍGIDA	1	100%	285.00	285.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
72196	RM ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	3	100%	756.00	2,268.00
88325	CONSULTA PROFESIONAL COMPLETA, CON REVISIÓN DE REGISTROS Y MUESTRAS, Y UN INFORME SOBRE EL MATERIAL REFERIDO	3	20%	40.00	24.00
32405	BIOPSIA DE PULMÓN O MEDIASTINO, AGUJA PERCUTÁNEA	1	100%	366.00	366.00

88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
78497	TERAPIA PALIATIVA C/RADIONUCLIDEOS	1	100%	120.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	13%	20.00	5.21
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	2	5%	26.00	2.37
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	2	5%	14.00	1.46
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	20%	26.00	5.08
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	19%	40.00	15.38
Subtotal					**13,625.50**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
42699	Pembrolizumab	25mg/1ml	INY	4mL	35	100%	8751.94	306,317.90
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	29.00	348.00
26363	Paclitaxel	100mg	INY	16,7mL	18	100%	19.36	348.48
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		12	100%	0.45	5.40
18034	Aprepitan	125mg + 80mg	TAB		1	100%	264.76	264.76
04478	Loperamida	2mg	TAB		21	2%	0.10	0.03
04291	Lactulosa	180mL	SOL	3.33g/5 mL	2	29%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	27%	0.02	0.16

18378	Pregabalina	75mg	TAB		12	26%	0.33	1.04
01522	Captopril	25mg	TAB		730	26%	0.01	1.88
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	48	7%	7.00	22.98
05103	Nitrofurantoina	100mg	TAB		28	5%	0.03	0.04
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	19%	0.04	2.81
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	19%	0.02	0.11
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	17%	0.02	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	16%	0.02	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	16%	0.02	0.10
01205	Betametasona 0.05%	20g	CREMA	50mg/ 100g	3	15%	0.60	0.28
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	14%	0.02	0.09
04514	Loratadina	10mg	TAB		10	13%	0.02	0.03
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	12%	0.02	0.07
Subtotal								**307,314.36**
Total								**320,939.86**

PATOLOGIA	
	Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Abdomen
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	

Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	18	100%	11.00	198.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00

96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
45300	PROCTOSIGMOIDOSCOPÍA DIAGNÓSTICA RÍGIDA	1	100%	285.00	285.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
72196	RM ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	3	100%	500.00	1,500.00
88325	CONSULTA PROFESIONAL COMPLETA, CON REVISIÓN DE REGISTROS Y MUESTRAS, Y UN INFORME SOBRE EL MATERIAL REFERIDO	3	20%	40.00	24.00
49180	BIOPSIA MASA INTRA ABDOMINAL	1	100%	74.00	74.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
78497	TERAPIA PALIATIVA C/RADIONUCLIDEOS	1	100%	120.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	13%	20.00	5.21
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	2	5%	26.00	2.37
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	2	5%	14.00	1.46

36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	20%	26.00	5.08
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	19%	40.00	15.38
Subtotal					**12,565.50**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
42699	Pembrolizumab	25mg/1ml	INY	4mL	35	100%	8751.94	306,317.90
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	29.00	348.00
26363	Paclitaxel	100mg	INY	16,7mL	18	100%	19.36	348.48
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		12	100%	0.45	5.40
18034	Aprepitan	125mg + 80mg	TAB		1	100%	264.76	264.76
04478	Loperamida	2mg	TAB		21	2%	0.10	0.03
04291	Lactulosa	180mL	SOL	3.33g/5 mL	2	29%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	27%	0.02	0.16
18378	Pregabalina	75mg	TAB		12	26%	0.33	1.04
01522	Captopril	25mg	TAB		730	26%	0.01	1.88
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	48	7%	7.00	22.98
05103	Nitrofurantoina	100mg	TAB		28	5%	0.03	0.04
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	19%	0.04	2.81

05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	19%	0.02	0.11
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	17%	0.02	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	16%	0.02	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	16%	0.02	0.10
01205	Betametasona 0.05%	20g	CREMA	50mg/ 100g	3	15%	0.60	0.28
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	14%	0.02	0.09
04514	Loratadina	10mg	TAB		10	13%	0.02	0.03
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	12%	0.02	0.07
Subtotal								**307,314.36**
Total								**319,879.86**

PATOLOGIA						
	Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Pelvis					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**	
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00	
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00	
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	18	100%	11.00	198.00	

85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00

88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
45300	PROCTOSIGMOIDOSCOPÍA DIAGNÓSTICA RÍGIDA	1	100%	285.00	285.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
72196	RM ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	3	100%	500.00	1,500.00
88325	CONSULTA PROFESIONAL COMPLETA, CON REVISIÓN DE REGISTROS Y MUESTRAS, Y UN INFORME SOBRE EL MATERIAL REFERIDO	3	20%	40.00	24.00
20200	BIOPSIA DE PARTES BLANDAS	1	100%	66.00	66.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
78497	TERAPIA PALIATIVA C/RADIONUCLIDEOS	1	100%	120.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	13%	20.00	5.21
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	2	5%	26.00	2.37
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	2	5%	14.00	1.46
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	20%	26.00	5.08
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	19%	40.00	15.38
Subtotal					**12,557.50**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado

42699	Pembrolizumab	25mg/1ml	INY	4mL	35	100%	8751.94	306,317.90
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	29.00	348.00
26363	Paclitaxel	100mg	INY	16,7mL	18	100%	19.36	348.48
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		12	100%	0.45	5.40
18034	Aprepitan	125mg + 80mg	TAB		1	100%	264.76	264.76
04478	Loperamida	2mg	TAB		21	2%	0.10	0.03
04291	Lactulosa	180mL	SOL	3.33g/5 mL	2	29%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	27%	0.02	0.16
18378	Pregabalina	75mg	TAB		12	26%	0.33	1.04
01522	Captopril	25mg	TAB		730	26%	0.01	1.88
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	48	7%	7.00	22.98
05103	Nitrofurantoina	100mg	TAB		28	5%	0.03	0.04
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	19%	0.04	2.81
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	19%	0.02	0.11
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	17%	0.02	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	16%	0.02	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	16%	0.02	0.10
01205	Betametasona 0.05%	20g	CREMA	50mg/ 100g	3	15%	0.60	0.28

05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	14%	0.02	0.09
04514	Loratadina	10mg	TAB		10	13%	0.02	0.03
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	12%	0.02	0.07
Subtotal								**307,314.36**
Total								**319,871.86**

Esquema: Quimioterapia basada en platino

PATOLOGIA						
	Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Pulmón					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**	
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00	
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00	
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	18	100%	11.00	198.00	
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00	
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00	
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00	
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00	
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00	
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00	
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00	
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00	
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00	
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00	
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00	

84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
45300	PROCTOSIGMOIDOSCOPÍA DIAGNÓSTICA RÍGIDA	1	100%	285.00	285.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
72196	RM ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	3	100%	756.00	2,268.00
88325	CONSULTA PROFESIONAL COMPLETA, CON REVISIÓN DE REGISTROS Y MUESTRAS, Y UN INFORME SOBRE EL MATERIAL REFERIDO	3	20%	40.00	24.00
32405	BIOPSIA DE PULMÓN O MEDIASTINO, AGUJA PERCUTÁNEA	1	100%	366.00	366.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
78497	TERAPIA PALIATIVA C/RADIONUCLIDEOS	1	100%	120.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	13%	20.00	5.21
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	2	4%	26.00	2.02
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	2	6%	14.00	1.81
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	19%	26.00	5.05
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	10%	40.00	8.02
Subtotal					**13,618.11**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	29.00	348.00
26363	Paclitaxel	100mg	INY	16,7mL	18	100%	19.36	348.48
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		12	100%	0.45	5.40
18034	Aprepitan	125mg + 80mg	TAB		1	100%	264.76	264.76

04478	Loperamida	2mg	TAB		21	1%	0.10	0.01
04291	Lactulosa	180mL	SOL	3.33g/5 mL	2	33%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	25%	0.02	0.15
18378	Pregabalina	75mg	TAB		12	26%	0.33	1.03
01522	Captopril	25mg	TAB		730	23%	0.01	1.65
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	48	4%	7.00	14.15
05103	Nitrofurantoina	100mg	TAB		28	6%	0.03	0.05
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	19%	0.04	2.81
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	20%	0.02	0.12
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	14%	0.02	0.09
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	18%	0.02	0.11
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	17%	0.02	0.10
01205	Betametasona 0.05%	20g	CREMA	50mg/ 100g	3	12%	0.60	0.21
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	15%	0.02	0.09
04514	Loratadina	10mg	TAB		10	8%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	9%	0.02	0.05
Subtotal								**987.28**
Total								**14,605.39**

PATOLOGIA						
	Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Abdomen					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**	
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00	
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00	
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	18	100%	11.00	198.00	
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00	
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00	
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00	

85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
45300	PROCTOSIGMOIDOSCOPÍA DIAGNÓSTICA RÍGIDA	1	100%	285.00	285.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
72196	RM ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	3	100%	500.00	1,500.00
88325	CONSULTA PROFESIONAL COMPLETA, CON REVISIÓN DE REGISTROS Y MUESTRAS, Y UN INFORME SOBRE EL MATERIAL REFERIDO	3	20%	40.00	24.00
49180	BIOPSIA MASA INTRA ABDOMINAL	1	100%	74.00	74.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
78497	TERAPIA PALIATIVA C/RADIONUCLIDEOS	1	100%	120.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	13%	20.00	5.21
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	2	4%	26.00	2.02
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	2	6%	14.00	1.81
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	19%	26.00	5.05

84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	10%	40.00		8.02
Subtotal						**12,558.11**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	29.00	348.00
26363	Paclitaxel	100mg	INY	16,7mL	18	100%	19.36	348.48
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		12	100%	0.45	5.40
18034	Aprepitan	125mg + 80mg	TAB		1	100%	264.76	264.76
04478	Loperamida	2mg	TAB		21	1%	0.10	0.01
04291	Lactulosa	180mL	SOL	3.33g/5 mL	2	33%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	25%	0.02	0.15
18378	Pregabalina	75mg	TAB		12	26%	0.33	1.03
01522	Captopril	25mg	TAB		730	23%	0.01	1.65
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	48	4%	7.00	14.15
05103	Nitrofurantoina	100mg	TAB		28	6%	0.03	0.05
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	19%	0.04	2.81
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	20%	0.02	0.12
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	14%	0.02	0.09
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	18%	0.02	0.11
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	17%	0.02	0.10
01205	Betametasona 0.05%	20g	CREMA	50mg/ 100g	3	12%	0.60	0.21
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	15%	0.02	0.09
04514	Loratadina	10mg	TAB		10	8%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	9%	0.02	0.05
Subtotal								**987.28**
Total								**13,545.39**

PATOLOGIA

	Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Pelvis
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	18	100%	11.00	198.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00

83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
45300	PROCTOSIGMOIDOSCOPÍA DIAGNÓSTICA RÍGIDA	1	100%	285.00	285.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
72196	RM ABDOMEN INFERIOR CON CONTRASTE	3	100%	500.00	1,500.00
88325	CONSULTA PROFESIONAL COMPLETA, CON REVISIÓN DE REGISTROS Y MUESTRAS, Y UN INFORME SOBRE EL MATERIAL REFERIDO	3	20%	40.00	24.00
20200	BIOPSIA DE PARTES BLANDAS	1	100%	66.00	66.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	86.00	86.00
78497	TERAPIA PALIATIVA C/RADIONUCLIDEOS	1	100%	120.00	120.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	2	13%	20.00	5.21
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	2	4%	26.00	2.02

81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	2	6%	14.00	1.81
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	19%	26.00	5.05
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	10%	40.00	8.02
Subtotal					**12,550.11**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	29.00	348.00
26363	Paclitaxel	100mg	INY	16,7mL	18	100%	19.36	348.48
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	8mg	TAB		12	100%	0.45	5.40
18034	Aprepitan	125mg + 80mg	TAB		1	100%	264.76	264.76
04478	Loperamida	2mg	TAB		21	1%	0.10	0.01
04291	Lactulosa	180mL	SOL	3.33g/5 mL	2	33%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	25%	0.02	0.15
18378	Pregabalina	75mg	TAB		12	26%	0.33	1.03
01522	Captopril	25mg	TAB		730	23%	0.01	1.65
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	48	4%	7.00	14.15
05103	Nitrofurantoina	100mg	TAB		28	6%	0.03	0.05
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	19%	0.04	2.81

05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	20%	0.02	0.12
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	14%	0.02	0.09
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	18%	0.02	0.11
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	17%	0.02	0.10
01205	Betametasona 0.05%	20g	CREMA	50mg/ 100g	3	12%	0.60	0.21
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	15%	0.02	0.09
04514	Loratadina	10mg	TAB		10	8%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		30	9%	0.02	0.05
Subtotal								**987.28**
Total								**13,537.39**

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Naysha BECERRA CHAUCA	Obstetra, salud pública y global toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Líder metodológico
2	Stefanny Maria HUAMÁN CAMACHO	Economistas	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Elmer FIESTAS SALDARRIAGA	Médico	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Administración y Gestión en salud, auditor médico	INS/CETS	Coordinación administrativa y gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
6	Luis MAS LÓPEZ	Médico, especialista en materia oncológica	INEN	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo
8	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Arturo VEGA RENGIFO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Flor MIRABAL VERAMENDI	Lic. En enfermería, especialista en oncología	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
11	C.R.H.C	–	–	Paciente afectado por la condición de salud evaluada

ANEXO 6. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Naysha BECERRA CHAUCA	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Elmer FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación administrativa y gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis MAS LÓPEZ	Médico especialista solicitante de la ETS. 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
Arturo VEGA RENGIFO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 7. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse pembrolizumab más quimioterapia basada en platino en lugar de solo quimioterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía)?

Población:	Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de cérvix: • Metastásico[1], recurrente[2], o persistente[2], • ECOG 0 o 1, • Expresión PD-1[3] (CPS[4] ≥ 1). • Sin quimioterapia sistémica previa • No candidatas* a tratamiento curativo (como cirugía ni radioterapia).
Intervención:	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino
Comparador:	Quimioterapia
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	• Sobrevida global (crítico) • Calidad de vida (crítico) • Eventos adversos serios (crítico)
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

[1] Metastásico se refiere a paciente con estadio inicial IVB según clasificación FIGO, sin quimioterapia sistémica previa y no candidatas a tratamiento curativo (como cirugía ni radioterapia).
[2] Recurrente se refiere a paciente con enfermedad que ha reaparecido tras tratamientos previos. Persistente se refiere a paciente con enfermedad que se mantiene presente o detectable a pesar de los tratamientos previos. En estas pacientes no debe ser candidatas a tratamiento curativo (como cirugía ni radioterapia).
[3] Proteína ligando 1 de muerte programada
[4] CPS: Combined positive score
[5] Dosis según la ficha técnica aprobada por la DIGEMID: 200mg endovenosa cada 3 semanas. Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.
[6] Quimioterapia basada en platino se refiere al uso de paclitaxel + cisplatino o carboplatino cada 3 semanas
*No ser candidatas: Contraindicación absoluta para tratamiento, toxicidad inaceptable, ya recibieron las terapias alternativas (cirugía, o radioterapia o quimio-radioterapia).

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - No existe una alternativa de tratamiento en el	- En el PNUME se cuenta con paclitaxel, cisplatino y carboplatino para cubrir la necesidad de esta población.	El grupo de trabajo, en su mayoría consideró que la opción disponible en el PNUME no es una alternativa

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).	- Este régimen de quimioterapia es una opción terapéutica recomendada por guías internacionales. -	para las pacientes que expresan PD-L1 CPS≥1.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - Trivial - Pequeño - **Moderado** - Grande - Varía - No sé	**Sobrevida Global (% de muertes)** Certeza baja, beneficio moderado HR: 0.61 (0.44 a 0.85) -18% muertes (-29.2% a +5.9%) **Calidad de vida (puntaje)** Certeza muy baja, magnitud no cuantificable en valoración global (DME -0.09 puntos) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable en valoración global (DME -0.13 puntos) Entre todos los desenlaces se consideró: **Efecto deseable: moderado**	
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía **- No sé**	**Eventos adversos serios (% de eventos)** Certeza muy baja, magnitud no cuantificable RR: 1.20 (1.01 a 1.42) +8.5% muertes (+4% a +17.9%) Entre todos los desenlaces se consideró: **Efecto indeseable: No cuantificable**	Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la magnitud del efecto indeseable no debería ser desconocido y debería clasificarse como “pequeño”. Sin embargo, por mayoría se acordó que “se desconocía” la magnitud de efectos indeseables.
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - **Muy baja** - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	- La menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja. Por ende, **Certeza global de la evidencia**: MUY BAJA	
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador	El balance de la magnitud de los efectos deseables (Moderado) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (Muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: **Probablemente favorece a la intervención**	Se realizaron dos rondas de votaciones, sin embargo, no se alcanzó consenso. En la segunda votación uno de los miembros del grupo de trabajo cambio de voto y por mayoría se decidió que el balance “probablemente favorecería a la intervención” ya que se priorizó el efecto moderado del beneficio observado.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé		
Nivel de innovación - TS no innovadora **- TS innovadora**	El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología **no es innovadora**	
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida **- Probablemente ningún impacto** - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé	El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos: No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de pembrolizumab en la equidad en salud. Ambos se dan en la misma frecuencia y bajo la misma forma de administración. Asimismo, la frecuencia del monitoreo de efectos adversos es similar. Para la implementación de esta recomendación se debería realizar un procedimiento adicional, la prueba PD-L1 para identificar a las pacientes candidatas.	Dos miembros consideraron que la implementación de la TS aumentaría la equidad especialmente en personas de bajo nivel socioeconómico, y en comparación con pacientes de otras tecnologías que ya tienen acceso a inmunoterapia. Sin embargo, por mayoría se decidió que probablemente no tendría ningún impacto.
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - **Costos extensos** - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre pembrolizumab más quimioterapia y quimioterapia es 306,334.47 soles. El grupo de trabajo valoró el costo de pembrolizumab como **costos extensos.**	
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - **Ningún estudio incluido**	No se hallaron estudios de costo efectividad en Perú o la región sobre el impacto de pembrolizumab en la población estudiada. **Ningún estudio incluido**	

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN A FAVOR

Se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía) se recomienda la adición de pembrolizumab a quimioterapia basada en platino (recomendación a favor basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Cuatro de los cinco miembros del grupo de trabajo señalaron que se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron

en que, si bien el costo es elevado, y la evidencia es de muy baja certeza, le dan mayor valor a la magnitud moderada observada en el desenlace de sobrevida global y que a pesar de que, por mayoría, se concluyó que se desconoce la magnitud de los eventos adversos, ellos consideran que son pequeños. Señalan, además, que su implementación les da a las pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥1) la opción de un tratamiento adecuado para su condición en específico. Solo un miembro del grupo de trabajo votó por no recomendar la TS en base a que no es un TS innovadora, la certeza de evidencia es muy baja y los costos extensos.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En mujeres con cáncer de cérvix metastásico, recurrente o persistente, que presenten expresión de PD-L1 (CPS ≥1), ECOG 0 o 1, sin quimioterapia sistémica previa, y no candidatas a tratamiento curativo (como radioterapia o cirugía), la magnitud de los beneficios de brindar pembrolizumab más quimioterapia en lugar de solo quimioterapia fue moderada y los daños fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia más baja de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.