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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 24-2024

Diciembre, 2024

Pembrolizumab con axitinib para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - RENETSA

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

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

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

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

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

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

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

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

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

Equipo metodológico

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

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

Revisores

Lesly Chávez Rimache. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

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

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:
https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa

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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). **Pembrolizumab con axitinib para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo**. Elaborado por Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga, Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº 24-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 7
MENSAJES CLAVE 8
RESUMEN EJECUTIVO 10
I INTRODUCCIÓN 17
I.1 Cuadro clínico 17
I.2 Tecnología sanitaria 20
I.3 Justificación de la evaluación 21
II OBJETIVOS 21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 21
III.1 Formulación de pregunta PICO 21
III.2 Graduación de los desenlaces 23
IV METODOLOGÍA 24
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 24
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 28
IV.3 Recursos necesarios (Costos) 28
IV.4 Costo-efectividad 31
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad 32
V RESULTADOS 32
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD 32
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 43
V.5 BALANCE DE EFECTOS 43
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 45
V.7 EQUIDAD 45
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 46
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD 47
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 47
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 48
VIII CONCLUSIONES 50
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 51

X DECLARACIÓN DE INTERESES 53
XI FINANCIAMIENTO 53
XII REFERENCIAS 53
XIII ANEXOS 62

SIGLAS Y ABREVIATURAS

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

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud.

- El estudio mundial de carga de enfermedad de 2021 reportó que, en Perú la prevalencia de cáncer de riñón fue de 16.71 casos por cada 100 000 personas, la incidencia fue de 3.71 casos nuevos por cada 100 000 personas-año, y produjo 54.01 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas.

- El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1 que cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de primera línea, en asociación con axitinib, de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo; **I:** pembrolizumab con axitinib; **C:** sunitinib; **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y eventos adversos de grado 3 o 4 (importante).

- Los resultados sobre eficacia y seguridad de pembrolizumab con axitinib en comparación con brindar solo sunitinib fueron reportados por un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 y multicéntrico (861 participantes aleatorizados).

- La evidencia sobre los efectos de pembrolizumab con axitinib en la mortalidad y calidad de vida, comparado con sunitinib, es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja). Al igual que en los daños relacionados a eventos grado 3 o 4, donde la evidencia de los efectos de pembrolizumab con axitinib comparado con sunitinib, es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja). En contraste, se observó un aumento estadísticamente significativo de los eventos adversos serios en el grupo de pembrolizumab con axitinib con respecto a sunitinib (certeza de la evidencia baja).

- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios, en cuyo caso los juicios fueron establecidos por votación a mano alzada y considerando la mayoría simple de votos. En resumen, los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: desconocidos; efectos indeseables (daños): grandes; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: desconocidos; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida; recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, en base a los criterios valorados, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de primera línea en personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo **(recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de evidencia muy baja)**.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de riñón es una de las neoplasias más frecuente en el mundo. Según el Observatorio Global del Cáncer (*GLOBOCAN*, *por sus siglas en inglés*) en 2022, se ha reportado una incidencia anual de cáncer de riñón de 2.2 % a nivel mundial y una mortalidad anual de 1.6%.

El estudio mundial de carga de enfermedad 2021 reportó que, en Perú la prevalencia de cáncer de riñón fue de 16.71 casos por cada 100 000 personas, la incidencia fue de 3.71 casos nuevos por cada 100 000 personas-año, y produjo 54.01 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas.

Tecnología sanitaria

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1 que cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de primera línea, en asociación con axitinib, de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) – EsSalud, para responder a una solicitud de evaluación de la tecnología sanitaria de pembrolizumab. La solicitud fue presentada mediante la Carta N° 913-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, 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 con axitinib para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras,

metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab con axitinib para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

METODOLOGÍA

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

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: *outcomes* o desenlaces) con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Además, se graduó la importancia de los desenlaces para la toma de decisiones con participación de dichos profesionales. No se pudo contactar con el paciente del HNERM que motivó la presente solicitud a fin de conocer el valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés. Sin embargo, se realizó una búsqueda de literatura para informar la importancia relativa de los desenlaces.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), *The Cochrane Library* (*CENTRAL* y *Cochrane Database of Systematic Reviews*), LILACS (Biblioteca virtual en salud), EMBASE y el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*, desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 14 de octubre del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo la calidad metodológica mediante la herramienta *Risk of Bias* 1.0 (*RoB 1.0*) de la colaboración Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados, y *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)* para la evaluación de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and*

Evaluations (GRADE) y pudo ser: “muy baja”, “baja”, “moderada” o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (*SoF, por sus siglas en inglés*) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante enunciados establecidos por la metodología *GRADE*.

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

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la menor certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para la toma de decisiones acorde a lo propuesto por la metodología *GRADE*.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (*GBD*), *GLOBOCAN* y el Centro Nacional de epidemiología, prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú).

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 28 de octubre del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un

modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 28 de octubre del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por el representante de la IPRESS solicitante (HNERM), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Seguro Integral de Salud (SIS), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud. El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo; **I:** pembrolizumab con axitinib; **C:** sunitinib; **O:** sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida y eventos adversos grado 3 o 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (sobrevida global, eventos adversos serios y calidad de vida) y desenlaces importantes (eventos adversos grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Se dispone de sunitinib (comparador) en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), un régimen recomendado por guías de práctica clínica en el caso de pacientes con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2 y sin tratamiento sistémico previo. Por ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría simple que ***"existe alternativa"***.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab con axitinib procede del ECA denominado KEYNOTE-426. Se encontró que los efectos del uso de pembrolizumab con axitinib en la mortalidad y en la calidad de vida son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue muy baja. Esto debido al alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta, e imprecisión de los resultados. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos deseables son ***"desconocidos".***

En cuanto a los efectos indeseables, en el ECA se encontró un aumento de los eventos adversos serios al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de dar sunitinib con una certeza de evidencia baja. Esto quiere decir que, podría ser que el riesgo de eventos adversos serios al brindar pembrolizumab con axitinib sea 80% mayor en comparación al riesgo de estos eventos al brindar sunitinib (riesgo relativo: 1.80; IC 95%: 1.38 a 2.35). Por tanto, teniendo en cuenta la magnitud del efecto en base a los umbrales de IQWIG, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos indeseables son ***"grandes"***.

Certeza de la evidencia: Según el documento técnico, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada ***"muy baja"***.

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como "desconocidos", los daños como "grandes" y la certeza global de la evidencia como "muy baja"; el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el balance de efectos ***"se desconoce".***

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces clínicamente relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por lo tanto, el grupo de

trabajo consideró por unanimidad a pembrolizumab con axitinib como una ***"tecnología sanitaria no innovadora"***.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de pembrolizumab con axitinib en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple que el impacto de pembrolizumab con axitinib en la equidad ***"se desconoce"***. Esto debido a que no se identificaron estudios relevantes para responder a este criterio.

Recursos necesarios (costos): El estudio de costo reportó que el uso de pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo genera un incremento anual en los costos por paciente de S/. 432 129.24. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que pembrolizumab con axitinib genera ***"costos extensos"***.

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de pembrolizumab con axitinib en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que no existen estudios para responder a este criterio (***"ningún estudio incluido"***).

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, no se recomienda el uso de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de primera línea.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables	El balance entre los efectos deseables e	En personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, la magnitud de los

¿La TS es eficaz y segura?	indeseables se desconoce.	beneficios fue desconocida y la magnitud de los daños fue grande. El grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido, considerando la certeza de la evidencia muy baja. Es necesario tener en cuenta los eventos adversos serios reportados en el ensayo clínico pivotal: diarrea, elevación de transaminasas hepáticas, injuria renal aguda, neumonitis y tromboembolismo pulmonar. Para la recomendación, se consideró que el juicio emitido para los efectos deseables fue "no lo sé" (desconocidos) y el juicio emitido para los efectos indeseables fue "grande".
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como "muy baja".	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja de la tecnología sanitaria.		

PALABRAS CLAVES: Neoplasias renales, Carcinoma de células renales, Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico, Sunitinib, Evaluación de la tecnología biomédica (DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de riñón es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo. Según el Observatorio Global del Cáncer (*GLOBOCAN*, *por sus siglas en inglés*) 2022, se ha reportado una incidencia anual de cáncer de riñón de 2.2 % a nivel mundial con un total de 434 419 casos nuevos y una mortalidad anual de 1.6%, lo que representa un número absoluto de 155 702 nuevos fallecimientos a nivel mundial (1). En Perú, el estudio mundial de carga de enfermedad 2021 reportó una prevalencia de 16.71 casos por cada 100 000 personas, una incidencia de 3.71 casos nuevos por cada 100 000 personas-año y 54.01 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas (2). En 2023, el Centro Nacional de epidemiología, prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú) publicó el estudio de carga de enfermedad en Perú – 2019, el cual reportó un total de 9 058 años de vida saludables perdidos debido al cáncer de riñón (3).

La patogenia de la enfermedad es multifactorial, intervienen factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se describen a los síndromes genéticos familiares como la enfermedad de *Von Hippel-Lindau* y la esclerosis tuberosa. Además, se ha reportado como factores de riesgo ambientales al tabaquismo, la obesidad, la diabetes y la hipertensión (4).

El cáncer de riñón suele presentarse de manera asintomática y se descubre de manera incidental al realizarse un examen de imagen abdominal. Cuando se presentan síntomas, los más frecuentemente reportados son dolor crónico en flanco abdominal, hematuria y masa abdominal (4,5).

Para establecer el diagnóstico, se realiza la anamnesis, el examen físico exploratorio y se solicitan exámenes de laboratorio y de imágenes. Los exámenes de laboratorio más frecuentemente solicitados incluyen al hemograma completo, urea, creatinina, calcio, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y pruebas de función hepática. Asimismo, los exámenes de imágenes que ayudan al diagnóstico incluyen a la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ecografía. Para confirmar el diagnóstico de cáncer de riñón, es necesario realizar una biopsia renal con histopatología (6).

El tipo de cáncer de riñón más frecuente es el carcinoma de células renales (85-95%). De estos, aproximadamente el 75% corresponden a carcinoma de células claras, 15% de células papilares, 5% de células cromófobas y un 5% no clasificado (7).

De acuerdo a la clasificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer - 8va edición (*AJCC 8th edition*, *por sus siglas en inglés*), para el estadiaje del cáncer de riñón de células claras se tiene en cuenta el tamaño del tumor; la invasión de la grasa del seno renal, del sistema colector urinario, de la grasa perinefrítica, la invasión venosa, de la glándula suprarrenal, de la fascia perirrenal (Gerota); invasión de otros órganos adyacentes. Además, se considera la presencia de ganglios linfáticos regionales (retroperitoneales) agrandados o patológicos y presencia de enfermedad metastásica a distancia. Según esta clasificación, la enfermedad metastásica, incluida la afectación de la glándula suprarrenal, corresponde al estadio IV (M1) (8).

En las guías de práctica clínica internacionales, se describe el flujograma de diagnóstico y tratamiento para el cáncer de riñón. La Red Nacional Integral del Cáncer (*NCCN*, *por sus siglas en inglés*), actualizado al año 2024, describe a la estratificación del riesgo de la *International Metastasic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)* en los pacientes con cáncer de riñón con la finalidad de orientar el tratamiento. Este *score* se basa en la presencia de 6 factores: menos de un año desde el momento del diagnóstico hasta la terapia sistémica, estado funcional medido con la escala de Karnofsky <80%, hemoglobina menor al límite inferior de lo normal (normal: 120 g/L o 12 g/dL), calcio mayor al límite superior de lo normal (normal: 8,5–10,2 mg/dL), neutrófilos mayores al límite superior de lo normal (normal: 2,0–7,0×10^9/L), plaquetas mayores al límite superior de lo normal (normal: 150 000 a 400 000). Considerando la presencia de estos factores se clasifica a los pacientes con cáncer de riñón en tres categorías: grupo de riesgo favorable (ningún factor de riesgo), grupo de riesgo intermedio (uno o dos factores pronósticos) y el grupo de riesgo pobre (tres a seis factores de pronóstico) (9).

La guía de *NCCN* actualizada al año 2024 recomienda la nefrectomía citoreductiva si el cáncer es potencialmente resecable y terapia sistémica de primera línea si el cáncer es irresecable quirúrgicamente para los pacientes con cáncer de riñón metastásico. Dentro de las opciones terapéuticas preferidas de primera línea recomienda: pembrolizumab con axitinib, cabozantinib más nivolumab, lenvatinib más pembrolizumab, ipilimumab más nivolumab y como otro régimen recomendado a sunitinib en monoterapia. Estos regímenes recomendados aplican tanto para los pacientes con riesgo favorable,

intermedio y pobre. Adicionalmente, cabozantinib en monoterapia también es una opción terapéutica preferida de primera línea para los pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo intermedio o pobre (9).

La guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*ESMO*, *por sus siglas en inglés*) también recomienda pembrolizumab con axitinib, cabozantinib más nivolumab, lenvatinib más pembrolizumab, ipilimumab más nivolumab y sunitinib en monoterapia para los pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo favorable. Por otro lado, para los pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo intermedio/pobre se recomienda pembrolizumab con axitinib, cabozantinib más nivolumab, lenvatinib más pembrolizumab, ipilimumab más nivolumab y axitinib con toripalimab (10).

En Chile, la guía de práctica clínica para cáncer renal en personas de 15 años a más sugiere usar terapias combinadas basadas en el uso de inhibidores del *checkpoint* de la vía PD-1 (pembrolizumab más axitinib o avelumab más axitinib o nivolumab más ipilimumab) como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer renal avanzado (recomendación condicional a favor) (11).

En Perú, el documento técnico “Tratamiento multidisciplinario del cáncer renal metastásico” elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) recomienda como primera línea de tratamiento estándar a sunitinib o pazopanib en monoterapia para los pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo favorable. Otras opciones de tratamiento de primera línea en estos pacientes son pembrolizumab más axitinib o avelumab más axitinib (12).

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas solicitantes, que consideran que un nuevo esquema de tratamiento, pembrolizumab con axitinib, podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que sunitinib para el tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

I.2 Tecnología sanitaria

Pembrolizumab:

El pembrolizumab o Keytruda ® es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1 que actúa sobre los ligandos PD-1/PD-L1 expresados por las células B, macrófagos y células dendríticas. El pembrolizumab cuenta con número de registro sanitario "BE01015" por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de primera línea, en asociación con axitinib, de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (13).

El pembrolizumab y axitinib se brindan a razón de 400 mg intravenoso cada seis semanas y 5 mg por vía oral dos veces al día, respectivamente, según la ficha técnica DIGEMID. Asimismo, la ficha técnica de pembrolizumab reporta como reacciones adversas clínicamente significativas a las reacciones mediadas por el sistema inmune severas o fatales y las reacciones relacionadas a la perfusión. La ficha técnica refiere que pembrolizumab no tiene contraindicaciones (13).

Tabla 1. Costo anual del tratamiento combinado "pembrolizumab con axitinib" por persona mayor de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2 y sin tratamiento sistémico previo.

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Pembrolizumab Vial de 100mg/4mL concentrado para solución de perfusión.	8 587.21	Pembrolizumab 400 mg vía endovenosa cada 6 semanas con axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable; o para KEYTRUDA, hasta 24 meses	32	274 728.64
Axitinib 5mg tableta para vía oral	220.11		730	160 680.30
Precio total del tratamiento combinado				435 408.94

* Precio mínimo reportado por observatorio de precios (CONOSCE) para el caso de pembrolizumab (Fuente: https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key) y para el caso de axitinib el precio se obtuvo del sistema informativo SAP- EsSalud (consulta a través de correo electrónico institucional).

**Fuente: ficha técnica de pembrolizumab aprobada por DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01015_V01.pdf

I.3 Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud para responder a una solicitud de evaluación de tecnología sanitaria de pembrolizumab. La solicitud fue presentada mediante la Carta N° 913-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, 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 con axitinib para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab con axitinib para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) fue la siguiente:

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

Población	Pacientes adultos con cáncer renal células claras EC IV y localmente avanzado no quirúrgico, de riesgo favorable, intermedio y desfavorable, ECOG 0-2.

Intervención	Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días continuo
Comparador	Sunitinib
Desenlaces	• Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión radiológica • Calidad de vida

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición; así como estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con cáncer de riñón metastásico respecto a los desenlaces de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

No se pudo contactar con el paciente del HNERM que motivó la presente solicitud. Esto a pesar de que se agotaron todas las posibles vías de comunicación en reiteradas oportunidades.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología del HNERM y el representante del CFT de dicha institución, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS), integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos y la solidez de los desenlaces clínicamente relevantes, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

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

Población	Personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable*, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

Intervención	Pembrolizumab con axitinib**
Comparador	Sunitinib***
Desenlaces	**Críticos:** • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios **Importante:** • Evento adverso de grado 3 o 4

*Según el International Metastasic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) Criteria, se basa en la presencia de 6 factores para determinar el riesgo de los pacientes (menos de un año desde el momento del diagnóstico hasta la terapia sistémica, estado funcional <80% (Karnofsky), hemoglobina < límite inferior de lo normal (normal: 120 g/l o 12 g/dl), calcio > límite superior de lo normal (normal: 8,5–10,2 mg/dL), neutrófilos > límite superior de lo normal (normal: 2,0–7,0×10⁹/L), plaquetas > límite superior de lo normal (normal: 150 000 a 400 000)) y clasifica a los pacientes en tres categorías: grupo de riesgo favorable (ningún factor de pronóstico), grupo de riesgo intermedio (uno o dos factores pronósticos), grupo de riesgo pobre (tres a seis factores de pronóstico).
** Posología según ficha técnica de DIGEMID: Pembrolizumab 400 mg vía endovenosa cada 6 semanas con axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable; o para KEYTRUDA, hasta 24 meses
*** Posología según ficha técnica de DIGEMID: Sunitinib 50mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido de un periodo de 2 semanas de descanso para completar un ciclo de 6 semanas.

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 (14). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante un diálogo deliberativo (**Tabla 4**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Cabe resaltar que, el desenlace sobrevida libre de progresión no fue considerado como un desenlace subrogado válido. Esto debido a que no se identificó evidencia que muestre que es un subrogado válido de un desenlace final (15).

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

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

Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Sobrevida libre de progresión	Importancia limitada

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de las personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), *The Cochrane Library* (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* [*CENTRAL*] y *Cochrane Database of Systematic Reviews*) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 14 de octubre de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias bibliográficas de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

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

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA de fase 3; y en ausencia de estos, estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Esto de acuerdo con el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (16). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, reporte de casos, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve. Además, se excluyeron publicaciones que informan resultados de análisis de subgrupos no relevantes para la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Además, se prefirió estudios que evalúen la eficacia y seguridad de la TS frente a un comparador activo (*head to head trial, por sus siglas en inglés*) sobre otras publicaciones que incluyan evidencia indirecta (*network meta-analysis, por sus siglas en inglés*). Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

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

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas, según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (17), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (18) y the *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para la evaluación de estudios observacionales (19). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. La herramienta *Newcastle-Ottawa* incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (19). Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque *GRADE*, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología *GRADE* (20). La certeza de la evidencia, según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta; y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alta, 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 baja; 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 la evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el enunciado para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo *GRADE* (21).

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

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

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

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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (*IQWiG*, *por sus siglas en alemán*) (22), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto será cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), hazard ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95%. Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre

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

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

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

Para verificar 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 7 de octubre del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de pembrolizumab con axitinib en el tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (*COI*, del inglés *Cost of Illness*) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y

enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

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

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, si no se contara con documentos oficiales disponibles se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si en caso no se tuvieran los costos disponibles de la IPRESS solicitante, se utilizarán los costos del INEN. 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

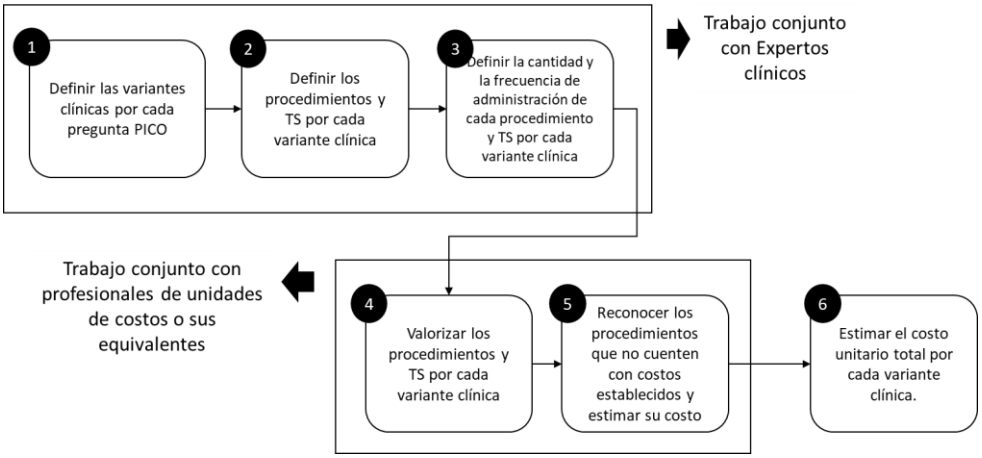
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial Nº 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo, si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costeado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.

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

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

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

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



Fuente: Elaboración propia

IV.4 Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por 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).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de pembrolizumab con axitinib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 28 de octubre de 2024, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

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

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (*GBD, por su siglas en inglés*) (2), *GLOBOCAN* (1) y el Centro Nacional de epidemiología, prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú) (3).

Para la evaluación de la necesidad clínica de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (23,24). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (9), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (10); así como GPCs latinoamericanas (11) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de pembrolizumab con axitinib, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 28 de octubre 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 aquellos pacientes con cáncer de riñón metastásico, irresecable, de riesgo favorable, la guía de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (*NCCN, por sus siglas en inglés*) propone como opciones terapéuticas a: pembrolizumab con

axitinib, cabozantinib más nivolumab, lenvatinib más pembrolizumab, ipilimumab más nivolumab y, como otro régimen recomendado, a sunitinib en monoterapia.

La guía de práctica clínica de *ESMO* también menciona como alternativas terapéuticas a: pembrolizumab con axitinib, cabozantinib más nivolumab, lenvatinib más pembrolizumab, ipilimumab más nivolumab, y sunitinib en monoterapia para los pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo favorable (10).

En Chile, la guía de práctica clínica para cáncer renal en personas de 15 años a más sugiere usar terapias combinadas basadas en el uso de inhibidores del *checkpoint* de la vía PD-1 (pembrolizumab más axitinib o avelumab más axitinib o nivolumab más ipilimumab) como primera línea de tratamiento (recomendación condicional a favor) para pacientes con cáncer renal avanzado. Asimismo, es importante señalar que esta guía no menciona alguna recomendación terapéutica para la población específica de pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo favorable (11).

En Perú, el documento técnico “Tratamiento multidisciplinario del cáncer renal metastásico” elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) recomienda como primera línea de tratamiento estándar a sunitinib en monoterapia para los pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico con riesgo favorable. Además, considera como otra opción de tratamiento de primera línea en estos pacientes al pembrolizumab con axitinib (12).

Es importante mencionar que la opción terapéutica considerada en el comparador (sunitinib) está disponible en la lista del PNUME del año 2023 (25).

Considerando la información previa y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO, los representantes del grupo de trabajo emitieron un juicio final por mayoría simple como que ***“existe alternativa”***. Cabe precisar que el representante de la IPRESS solicitante votó considerando que no existe alternativa. Esto debido a que, considera que las guías internacionales mencionan como primera opción de tratamiento a pembrolizumab con axitinib y, además, desde su punto de vista, estos pacientes deberían tratarse con dichos medicamentos.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 758 artículos procedentes de las cuatro bases de datos y del registro de ensayos clínicos, de los cuales 143 fueron excluidos por ser duplicados y 69 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Se seleccionó 2 artículos que corresponden al ECA de fase III KEYNOTE-426, único ensayo clínico aleatorizado que evaluó la seguridad y eficacia de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo (26,27). Seis estudios no pudieron ser recuperados. De los 61 artículos restantes fueron excluidos al corresponder a revisiones sistemáticas que incluyen al ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426. Además, se excluyeron otros documentos con análisis interinos y subanálisis del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426. El diagrama de flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se encuentran en el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

ECA FASE III KEYNOTE-426:

Es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, multicéntrico (129 centros en 16 países), etiqueta abierta, controlado con placebo cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras avanzado (26).

El periodo de reclutamiento fue desde octubre 2016 hasta enero de 2018. Durante este periodo, se incluyó un total de 861 participantes aleatorizados, quienes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 al grupo de intervención de pembrolizumab más axitinib (n=432) y al grupo comparador de sunitinib (n=429). La aleatorización fue estratificada por los siguientes subgrupos: riesgo según la *IMDC* (favorable, intermedio, pobre), región (América del Norte y Unión Europea frente a otros países) y uso previo de docetaxel.

La población del ensayo clínico corresponde a pacientes adultos con cáncer de riñón de células claras en estadio IV recién diagnosticado o recurrente que no hayan recibido

tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Los principales criterios de inclusión para participar en el ensayo clínico KEYNOTE-426 fueron:

- Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de riñón de células claras con o sin características sarcomatoides.
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada/metastásica o con enfermedad recurrente.
- Pacientes que no recibieron terapia sistémica previa para carcinoma de células renales avanzado.
- Paciente con un estado funcional de Karnofsky (KPS) ≥ 70 %, según la evaluación realizada dentro de los 10 días anteriores a la aleatorización).

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Si se ha sometido a una cirugía mayor dentro de las 4 semanas anteriores.
- Haber recibido radioterapia dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización o no se ha recuperado de los eventos adversos debidos al tratamiento previo.
- Haber recibido tratamiento previo con cualquier agente anti-PD-1 o PD-L1 o PD-L2 o un anticuerpo dirigido a cualquier otro receptor o mecanismo inmunorregulador.
- Haber recibido terapia sistémica previa contra el carcinoma de células renales con agentes dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/receptores VEGF (VEGFR) o mTOR.
- Tener antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave al axitinib o al sunitinib.

La mediana de edad en el grupo de pembrolizumab con axitinib fue de 62 años y en el grupo de sunitinib fue de 61 años. En el grupo de pembrolizumab con axitinib, el porcentaje de participantes con riesgo favorable fue de 138/432 (32%), intermedio: 238/432 (55%) y pobre: 56/432 (13%). En el grupo de sunitinib, el porcentaje de pacientes: favorable: 138/432 (32%), intermedio: 238/432 (55%) y pobre: 56/432 (13%).

La intervención fue pembrolizumab con axitinib, se administraron 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos (aproximadamente 2 años) y se administraron 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (la dosis podía aumentarse a 7 mg, luego a 10 mg, dos veces al día si se cumplían los criterios de seguridad, o reducirse a 3 mg, luego a 2 mg, dos veces al día para controlar

los efectos tóxicos). Axitinib debía suspenderse permanentemente si los pacientes no podían tolerar 2 mg dos veces al día.

El comparador fue sunitinib 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego se suspendió el tratamiento durante 2 semanas en ciclos de 6 semanas (la dosis se pudo reducir a 37.5 mg, luego a 25 mg, durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas para controlar los efectos tóxicos.
Las características principales del estudio se detallan en la **tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos

ECA	KEYNOTE-426	
Registro	NCT02853331	
Diseño / Fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III	
Lugar / Periodo de enrolamiento	Multicéntrico (129 centros en 16 países) Desde octubre de 2016 a enero de 2018.	
Participantes	**Grupo Pembrolizumab con axitinib (n=432):** Mediana y rango de edad: 62 [55-68] **Riesgo según IMDC:** • Favorable: 138/432 (32%) • Intermedio: 238/432 (55%) • Pobre: 56/432 (13%) **Nefrectomía previa:** 357/432 (83%) **Radioterapia previa:** 41/432 (9%) **Región geográfica:** Norteamérica: 104/432 (24%) Europa occidental: 106/432 (25%) Otros países: 222/432 (51%) **Sitios de metástasis más comunes:** Pulmón: 312/432 (72%) Nódulos linfáticos: 199/432 (46%) Hueso: 103/432 (24%) Glándula adrenal: 67/432 (16%) Hígado: 66/432 (15%)	**Grupo sunitinib (n=429):** Mediana y rango de edad: 61 [53-68] **Riesgo según IMDC:** • Favorable: 131/429 (31%) • Intermedio: 246/429 (57%) • Pobre: 52/429 (12%) **Nefrectomía previa:** 358/429 (83%) **Radioterapia previa:** 40/429 (9%) **Región geográfica:** **Norteamérica:** 103/429 (24%) **Europa occidental:** 104/429 (24%) **Otros países:** 222/429 (52%) **Sitios de metástasis más comunes:** **Pulmón:** 309/429 (72%) **Nódulos linfáticos:** 197/429 (46%) **Hueso:** 76/429 (18%) **Glándula adrenal:** 76/429 (18%) **Hígado:** 71/429 (17%)
Intervención	Se administraron 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos (aproximadamente 2 años) y se	

	administraron 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (la dosis podía aumentarse a 7 mg, luego a 10 mg, dos veces al día si se cumplían los criterios de seguridad; y reducirse a 3 mg, luego a 2 mg, dos veces al día para controlar los efectos tóxicos); axitinib debía suspenderse permanentemente si los pacientes no podían tolerar 2 mg dos veces al día.
Comparador	Sunitinib 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego se suspendió el tratamiento durante 2 semanas en ciclos de 6 semanas (la dosis se pudo reducir a 37,5 mg, luego a 25 mg, durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas para controlar los efectos tóxicos).
Desenlaces reportados (seguimiento)	• Sobrevida global (mediana de seguimiento de 30.6 meses) • Calidad de vida (30 semanas) • Eventos adversos serios (mediana de seguimiento de 30.6 meses) • Eventos adversos de grado 3 o 4 (mediana de seguimiento de 30.6 meses)
Financiamiento	Merck Sharp & Dohme Corp.

Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECOG: clasificación del estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group*.

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

El ensayo clínico KEYNOTE-426 es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y de etiqueta abierta. Para la presente ETS se tomó en cuenta los resultados del mayor periodo de seguimiento del ensayo clínico con datos completos publicados en artículos científicos de acuerdo a los criterios de inclusión (26,27).

Para el desenlace de sobrevida global, la certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) por ser un ECA de etiqueta abierta. Además, entre otras fuentes de sesgo, el resultado de este desenlace no corresponde al análisis final sino al segundo análisis interino con un punto de corte pre-especificado a los 31 meses en el que se habían producido el 74% (n=299/404) del total de eventos requeridos para alcanzar una potencia estadística adecuada. Además, se decide disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que la mayoría de los pacientes han sido previamente nefrectomizados (83%) y se ha incluido pacientes con enfermedad localmente avanzada o con enfermedad recurrente. Adicionalmente, se decide disminuir dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruza más de 2 umbrales (0.85, 0.95, y 1.00) (26).

Para el desenlace de calidad de vida, la certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por ser un ECA de etiqueta abierta. Además, se decidió disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta (el estudio reportó este desenlace solo para la población total y no para el subgrupo de pacientes con riesgo favorable). Adicionalmente, se decidió disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza dos umbrales (0.20 y 0.30) (27).

Para el desenlace de eventos adversos serios, la certeza de evidencia fue baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por ser un ECA de etiqueta abierta. Además, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta (el estudio reportó este desenlace solo para la población total y no para el subgrupo de pacientes con riesgo favorable) (26).

Para el desenlace de eventos adversos de grado 3 o 4, la certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por etiqueta abierta del ensayo clínico. Además, se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta (el estudio reportó este desenlace solo para la población total y no para el subgrupo de pacientes con riesgo favorable). Adicionalmente, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza un umbral (0.90) (26).

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

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico KEYNOTE-426 en la población con intención a tratar (ITT), n=861 (grupo de intervención, n=432; grupo control, n=429). Estos resultados corresponden a los resultados del periodo con mayor seguimiento del ensayo clínico con datos completos publicados en artículos

científicos de acuerdo a los criterios de inclusión (mediana de seguimiento de 30.6 meses) (26). Sólo para el desenlace de calidad de vida, el estudio realizó un punto de corte a las 30 semanas de seguimiento (27). El equipo metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos necesarios. Se utilizó *GRADEpro* para los cálculos de la diferencia absoluta.

1. **Sobrevida global**:

   Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el estudio de Powles et al. para la población específica con cáncer de riñón de células claras metastásico y riesgo favorable (26). Con una mediana de seguimiento de 30.6 meses, la incidencia de mortalidad en el grupo que recibió pembrolizumab con axitinib fue de 18.8% (n=26/138) y en el grupo que recibió sunitinib fue de 18.3% (n=24/131); HR: 1.06, IC95%: (0.60 a 1.86). Se reportó que la diferencia riesgo absoluto entre el grupo de pembrolizumab con axitinib y sunitinib fue +1.06% (IC95%: -7% a +13%). La mediana de sobrevida no se alcanzó en ninguno de los grupos.

   La certeza de evidencia para el desenlace de sobrevida global es muy baja. Es decir, el efecto en la mortalidad al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, es muy incierto.

2. **Eventos adversos serios**:

   Para el reporte de este desenlace se consideró el estudio de Powles et al. (26). Con una mediana de seguimiento de 30.6 meses, la incidencia de eventos adversos serios en el grupo que recibió pembrolizumab con axitinib fue de 28.4% (n=122/429) y en el grupo que recibió sunitinib fue de 15.8% (n=67/425), RR: 1.80, IC 95%: (1.38 a 2.35). La diferencia del riesgo absoluto entre el grupo de pembrolizumab con axitinib y sunitinib fue de + 13%, IC 95%: +6% a +21%.

   La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos serios es baja. Es decir, podría ser que los eventos adversos serios al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico

previo, aumentan en 126 más por cada 1 000 (IC95%: de 60 más a 213 más) pacientes que reciben la intervención en lugar del comparador.

3. **Calidad de vida**:

   Para el reporte de este desenlace se consideró el estudio de Bedke et al. (27) y se consideró los resultados medidos por la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index—Disease-Related Symptoms* (*FKSI-DRS*) validada para la población con cáncer renal (28). Con un seguimiento de 30 semanas, se reportó un promedio de puntaje de 31 en el grupo de pembrolizumab con axitinib y un promedio de 32 en el grupo de sunitinib, SMD (IC 95%): -0.25 (-0.42 a -0.08). Es importante señalar que esta diferencia estadísticamente significativa no es clínicamente relevante considerando un umbral de significancia clínica de 3 puntos en el instrumento *FKSI-DRS*.

   La certeza de evidencia para el desenlace de calidad de vida es muy baja. Es decir, el efecto en la calidad de vida al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, es muy incierto.

4. **Eventos adversos de grado 3 o 4**:

   Para el reporte de este desenlace se consideró el estudio de Powles et al. (26). Con una mediana de seguimiento de 30.6 meses, la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 en el grupo que recibió pembrolizumab con axitinib fue de 66% (n=283/429) y en el grupo que recibió sunitinib fue de 60.9% (n=259/425), RR: 1.08, IC95%: (0.98 a 1.20). La diferencia del riesgo absoluto entre el grupo de pembrolizumab con axitinib y sunitinib fue de + 5%, IC95%: -1% a +12%.

   La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos de grado 3 o 4 es muy baja. Es decir, el efecto en los eventos adversos de grado 3 o 4 al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, es muy incierto.

Tabla 7. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.
Intervención: Pembrolizumab con axitinib
Comparador: Sunitinib
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global:*** ECA *KEYNOTE-426* reportado por Powles T. et al. 2020.
- ***Calidad de vida:*** ECA *KEYNOTE-426* reportado por Bedke J. et al. 2022.
- ***Eventos adversos serios:*** ECA *KEYNOTE-426* reportado por Powles T. et al. 2020.
- ***Eventos adversos grado 3 y 4:*** ECA *KEYNOTE-426* reportado por Powles T. et al. 2020.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios (muestra)**	**Intervención: Pembrolizumab con axitinib**	**Comparación: Sunitinib**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación***
Sobrevida global [mortalidad] Mediana de seguimiento: 30.6 meses	CRÍTICO	1 ECA (n=269)	Incidencia de mortalidad: 26/138 (18.8%)	Incidencia de mortalidad: 24/131 (18.3%)	HR 1.06 (0.60 a 1.86)	**10 más por 1 000** (de 69 menos a 130 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	El efecto en la mortalidad al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, es muy incierto.
Calidad de vida** Seguimiento: 30 semanas. Escala de 0 a 36.	CRÍTICO	1 ECA (n=547)	X (DE): 31 (4.1)	X (DE): 32 (4.0)		DME (IC95%): -0.25 (-0.42 a -0.08)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [d,e,f]	El efecto en la calidad de vida** al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, es muy incierto.
Eventos adversos serios Mediana de seguimiento: 30.6 meses	CRÍTICO	1 ECA (n=854)	122/429 (28.4%)	67/425 (15.8%)	RR 1.80 (1.38 a 2.35)	**126 más por 1 000** (de 60 más a 213 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [d,e]	Podría ser que los eventos adversos serios al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, sin tratamiento sistémico previo, aumenten en 126 más

								por cada 1000 (IC95%: de 60 más a 213 más).
Eventos adversos de grado 3 o 4 Mediana de seguimiento: 30.6 meses	IMPORTANTE	1 ECA (n= 854)	283/429 (66%)	259/425 (60.9%)	RR 1.08 (0.98 a 1.20)	**49 más por 1 000** (de 12 menos a 122 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [d,e,g]	El efecto en los eventos adversos de grado 3 o 4 al brindar pembrolizumab con axitinib en lugar de sunitinib en adultos con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, es muy incierto.

Abreviaturas utilizadas: IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **HR:** Hazard Ratio (Razón de Hazard); **RR:** Relative risk (riesgo relativo); **X:** promedio; **DE:** desviación estándar; **DME:** diferencia de medias estandarizada **ECA:** ensayo clínico aleatorizado.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: muy baja = la evidencia es muy incierta.
** Calidad de vida medido por la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index—Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS)* validada para la población con cáncer renal (Cella D. et al. 2007) (28).
Explicaciones de la certeza de evidencia:
a. Alto riesgo de sesgo en el sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) por etiqueta abierta del ensayo clínico. Además, entre otras fuentes de sesgo, el resultado de este desenlace no corresponde al análisis final sino al segundo análisis interino con un punto de corte pre-especificado a los 31 meses [74% (299/404)] del total de eventos requeridos para alcanza una potencia estadística adecuada.
b. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que la mayoría de los pacientes han sido previamente nefrectomizados (83%) y se ha incluido pacientes con enfermedad localmente avanzada o con enfermedad recurrente.
c. Se decide disminuir dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruza más de 2 umbrales (0.85, 0.95 y 1.00).
d. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo debido al sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) y sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por etiqueta abierta del ensayo clínico.
e. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta (el estudio reportó este desenlace solo para la población total y no para el subgrupo de pacientes con riesgo favorable).
f. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza dos umbrales (0.20 y 0.30).
g. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza un umbral (0.90).

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global y la calidad de vida tuvieron una certeza de la evidencia muy baja. El desenlace de eventos adversos serios tuvo una certeza de la evidencia baja. Según el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo" (16), si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada ***"muy baja"***.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

No se identificaron estudios sobre las preferencias o el valor para los desenlaces por parte de la población de interés en la presente ETS-EMC. No se pudo contactar con ningún paciente, familiar o cuidador para conocer la importancia relativa que les otorgan a los desenlaces. Esto a pesar de los reiterativos intentos por establecer contacto por vía telefónica. Asimismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes (ver **Tabla 4**).

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de pembrolizumab en comparación con sunitinib como tratamiento para personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo; se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 30 de octubre del 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (HNERM), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), del Seguro Integral de Salud (SIS) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud, quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teniendo en cuenta el estudio KEYNOTE-426 sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab con axitinib, junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1b**) y a la certeza de evidencia para cada desenlace se obtuvo las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 8**).

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de pembrolizumab con axitinib comparado con sunitinib.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global – mortalidad (mediana de seguimiento de 30.6 meses) [CRÍTICO]	HR 1.06 (0.60 a 1.86) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja** Magnitud de efecto **no cuantificable**.
Calidad de vida (seguimiento de 30 semanas) [CRÍTICO]	SMD (IC95%): -0.25 (-0.42 a -0.08) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja**. Magnitud de efectos **no cuantificable**.
Eventos adversos serios (mediana de seguimiento de 30.6 meses) [CRÍTICO]	RR 1.80 (1.38 a 2.35) Baja ⊕⊕◯◯	Certeza de evidencia **baja**. Magnitud de efectos **grande**.
Eventos adversos de grado 3 a 4 (mediana de seguimiento de 30.6 meses) [IMPORTANTE]	RR 1.08 (0.98 a 1.20) Muy baja ⊕◯◯◯	Certeza de evidencia **muy baja**. Magnitud de efectos **no cuantificable**.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza, HR: *hazard ratio* o razón de hazards, RR: riesgo relativo.

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

   La evidencia sobre los potenciales efectos beneficiosos en el desenlace de mortalidad y en el desenlace de calidad de vida era muy incierta por tener un nivel de certeza de la evidencia muy baja. El grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que los efectos deseables son desconocidos por lo que votaron por el juicio de ***"No lo sé"***.

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

   De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, el desenlace de eventos adversos serios tuvo una certeza de la evidencia baja con una magnitud de efecto grande. Considerando ello, el grupo de trabajo deliberó, por unanimidad, que los efectos indeseables son ***"grandes"***.

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

   Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos, los efectos indeseables (daños) como grandes y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió, por mayoría, que el balance de efectos entre los beneficios y daños es desconocido por lo que votaron por el juicio de ***"No lo sé"***.

   En la votación, los representantes de IPRESS, RON y IAFAS EsSalud votaron por el juicio "no lo sé" al considerar que la certeza de evidencia global es muy baja. Los representantes de SIS y DPCAN votaron por "favorece a la comparación" al considerar que la magnitud de los daños es grande con certeza de evidencia baja. La representante de DIGEMID votó por "probablemente favorece a la comparación".

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

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

Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de ***"tecnología sanitaria no innovadora"***. Esto debido a que, no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico "evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (16).

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (16). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de

pembrolizumab con axitinib en la equidad en salud en la población específica de la pregunta PICO.

El grupo de trabajo decidió, por mayoría, que el criterio de equidad es desconocido, por lo que optaron por el juicio de ***"No lo sé"***. Los representantes de la IAFAS ESSALUD y RON votaron por la opción de probablemente reducida considerando las vías de administración endovenosa más oral de la intervención (pembrolizumab más axitinib) en comparación con la vía de administración oral del sunitinib lo que podría reducir la equidad a los que tienen limitaciones para acceder a sus centros de salud de forma frecuente para la administración de la intervención (barrera geográfica). El representante de la IPRESS consideró que la equidad estaría reducida.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se plantearon variantes clínicas (**Anexo 5 A)**. La estimación de costos unitarios totales en el estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo de las personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo:

Tabla 9. Costos unitarios de las variantes para el manejo de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

Variante clínica		Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable, de riesgo favorable con sunitinib	HNERM	13 820.03	5 079.88	**18 899.90**
Cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable, de riesgo favorable con pembrolizumab + axitinib	HNERM	15 422.70	435 606.45	**451 029.14**

Fuente: Elaboración propia

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

La diferencia de costos con el precio del Sistema informativo SAP EsSalud y con el precio mínimo CATPREC y CONOSCE de un año de tratamiento de un paciente adulto con cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable, de riesgo favorable, y sin

tratamiento previo entre sunitinib versus pembrolizumab más axitinib es de S/. 432 129.24 **(Tabla 10).**

Tabla 10. Diferencia de **c**ostos entre pembrolizumab con axitinib en comparación con sunitinib para el manejo de personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.

Variante Clínica		Comparador: Sunitinib	Tecnología Sanitaria: Pembrolizumab con Axitinib	Diferencia (S/)
Cáncer de Riñón de células claras metastásico, no resecable, de riesgo favorable, sin tratamiento previo.	HNERM	18 899.90	451 029.14	**432 129.24**

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (S/. 46 350) (29). En base a ello, se consideró como costos extensos a 18 UIT (S/. 92 700) (doble de los costos moderados) considerando la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC y del grupo de trabajo de GRADE (30). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad como juicio final para este criterio como ***"costos extensos"***.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática identificó un estudio regional sobre costo-efectividad del uso del pembrolizumab con axitinib (31). Sin embargo, luego de la evaluación a texto completo, no se incluyó debido a que este análisis económico no considera a la población específica afectada de riesgo favorable. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró este criterio por unanimidad 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 presenta en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

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

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por los representantes del Grupo de Trabajo:

"En personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, no se recomienda el uso de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de primera línea".

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo fue por unanimidad y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada. Debido a problemas de conectividad, la representante de RON no pudo emitir su voto final para la recomendación, dando un tiempo prudencial de espera y habiendo llamado en reiteradas ocasiones.

b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconoce.	En personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, la magnitud de los beneficios fue desconocida y la magnitud de los daños fue grande. El grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido, considerando a la certeza de evidencia muy baja. Es necesario tener en cuenta los eventos adversos serios reportados en el ensayo clínico pivotal: diarrea, elevación de transaminasas hepáticas, injuria renal aguda, neumonitis y tromboembolismo pulmonar. Para la recomendación, se consideró que el juicio emitido para los efectos deseables fue "no lo sé" (desconocidos). El juicio emitido para los efectos indeseables fue grande.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como muy baja.	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja de la tecnología sanitaria.		

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud.

- El estudio mundial de carga de enfermedad de 2021 reportó que, en Perú la prevalencia de cáncer de riñón fue de 16.71 casos por cada 100 000 personas, la incidencia fue de 3.71 casos nuevos por cada 100 000 personas-año, y produjo 54.01 años de vida saludables perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas.

- El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1 que cuenta con número de registro sanitario “BE01015” por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento de primera línea, en asociación con axitinib, de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar el uso de pembrolizumab con axitinib en comparación con sunitinib en personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo; bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- Los resultados sobre eficacia y seguridad de pembrolizumab con axitinib en comparación con brindar solo sunitinib fueron reportados por un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 y multicéntrico (861 participantes aleatorizados).

- La evidencia sobre los efectos de pembrolizumab con axitinib en la mortalidad y calidad de vida, comparado con sunitinib, es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja). Al igual que en los daños relacionados a eventos grado 3 o 4, donde la evidencia de los efectos de pembrolizumab con axitinib comparado con sunitinib, es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja). En contraste, se observó un aumento

estadísticamente significativo de los eventos adversos serios en el grupo de pembrolizumab con axitinib con respecto a sunitinib (certeza de la evidencia baja).

- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios, en cuyo caso los juicios fueron establecidos por votación a mano alzada y considerando la mayoría simple de votos. En resumen, los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: desconocidos; efectos indeseables (daños): grandes; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: desconocidos; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida; recursos necesarios: costos extensos; y, costo-efectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, en base a los criterios valorados, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de primera línea en personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo **(recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de evidencia muy baja)**.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Búsqueda, selección, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Equipo de gestión	Soporte de la gestión durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Atilio ROMERO PINEDA	Médico oncólogo, Representante de la IPRESS solicitante (HNERM), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, diálogo deliberativo del 30/10/2024.

Karina ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 30/10/2024.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 30/10/2024.
Maria Luisa MERMA POLANCO	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 30/10/2024.
Blanca LUQUE CHAUCA	Representante del Seguro Integral de Salud (SIS), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 30/10/2024.
Maribel CASTRO REYES	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 30/10/2024.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

XI FINANCIAMIENTO

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

XII REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

2. Institute for Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 29 de octubre de 2024]. Global Burden Disease 2021 Compare. Disponible en: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare

3. CDC-MINSA. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los Años de Vida Saludables Perdidos 2019 – 1ª. Edición [Internet]. 2023 [citado 27 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf

4. Dynamed. Renal Cell Carcinoma. Ren Cell Carcinoma [Internet]. octubre de 2024; Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma

5. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Kidney Cancer | Renal Cancer Signs [Internet]. 2024 [citado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html

6. American Cancer Society. Tests for Kidney Cancer | Kidney Cancer Diagnosis [Internet]. 2024 [citado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html

7. Badoiu SC, Greabu M, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Ilinca R, Balan DG, et al. PI3K/AKT/mTOR Dysregulation and Reprogramming Metabolic Pathways in Renal Cancer: Crosstalk with the VHL/HIF Axis. Int J Mol Sci. 7 de mayo de 2023;24(9):8391.

8. Elkassem AA, Allen BC, Sharbidre KG, Rais-Bahrami S, Smith AD. Update on the Role of Imaging in Clinical Staging and Restaging of Renal Cell Carcinoma Based on the AJCC

8th Edition, From the AJR Special Series on Cancer Staging. AJR Am J Roentgenol. septiembre de 2021;217(3):541-55.

9. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Kidney Cancer [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf

10. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. agosto de 2024;35(8):692-706.

11. MINSAL-CHILE. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA CÁNCER RENAL EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS [Internet]. 2021. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Resumen-Ejecutivo-GPC-Cancer-Renal_v3.pdf

12. INEN. Documento técnico: «Tratamiento multidisciplinario del cáncer renal metastásico» [Internet]. 2020. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/11/RJ-336-2020-J-INEN.pdf

13. DIGEMID. FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD KEYTRUDA® PEMBROLIZUMAB 100mg/4mL Concentrado para Solución para Perfusión [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01015_V01.pdf

14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.

15. Abdel-Rahman O. Surrogate end points for overall survival in trials of PD-(L)1 inhibitors for urinary cancers: a systematic review. Immunotherapy. febrero de 2018;10(2):139-48.

16. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo

17. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de abril de 2024];21(1). Disponible en: https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834

18. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.

19. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

20. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.

21. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. marzo de 2020;119:126-35.

22. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf

23. MINSA. Resolución Ministerial N.° 945-2022-MINSA [Internet]. 2022 [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3684926-945-2022-minsa

24. MINSA. Resolución Ministerial N.° 633-2023-MINSA [Internet]. 2023 [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa

25. MINSA. Resolución Ministerial N.° 633-2023-MINSA: Aprobar el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial y que se publica en la sede digital del Ministerio de Salud [Internet]. 2023 [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa

26. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. diciembre de 2020;21(12):1563-73.

27. Bedke J, Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, et al. Health-related Quality of Life Analysis from KEYNOTE-426: Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. octubre de 2022;82(4):427-39.

28. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and Validation of a Scale to Measure Disease-Related Symptoms of Kidney Cancer. Value Health. julio de 2007;10(4):285-93.

29. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1

30. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. Blood Adv. 26 de agosto de 2022;6(17):4915-23.

31. CONITEC. Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais [Internet]. 2021. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf

32. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 1563-73. Lancet Oncol. diciembre de 2020;21(12):e553.

33. Chen X, Xu Z, Wu C, Xie L, Wang P, Liu X. Efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors combination therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol. 2024;15:1255577.

34. Krawczyk K, Śladowska K, Holko P, Kawalec P. Comparative safety of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 7 de septiembre de 2023;14:1223929.

35. So TH, Sharma S, Parij R, Spiteri C, Chawla E, Pandey P, et al. A systematic review to summarize treatment patterns, guidelines, and characteristics of patients with renal cell carcinoma in the Asia-Pacific region. Expert Rev Anticancer Ther. 2023;23(8):853-63.

36. Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, et al. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 4 de mayo de 2023;5(5):CD013798.

37. Farrukh M, Ali MA, Naveed M, Habib R, Khan H, Kashif T, et al. Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Trials. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 4 de abril de 2023;16(3):170-85.

38. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 mar [citado 4 de noviembre de 2024]. Report No.: NCT02853331. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02853331

39. Cochrane Library. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426) | Cochrane Library. 2020 [citado 4 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02047951/full

40. Niewada M, Macioch T, Konarska M, Mela A, Goszczyński A, Przekopińska B, et al. Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. Front Pharmacol. 2022;13:1063178.

41. Qin S, Xv Z, Chen X, Wang S, Lu H, Li J, et al. Comparing efficacy and safety of first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A Bayesian network meta-regression analysis. Front Oncol. 22 de febrero de 2023;13:1072634.

42. Fujiwara Y, Miyashita H, Liaw BC. First-line therapy for elderly patients with advanced renal cell carcinoma in the immuno-oncology era: a network meta-analysis. Cancer Immunol Immunother CII. 10 de diciembre de 2022;72(6):1355.

43. Lalani AKA, Heng DYC, Basappa NS, Wood L, Iqbal N, McLeod D, et al. Evolving landscape of first-line combination therapy in advanced renal cancer: a systematic review. Ther Adv Med Oncol. 28 de junio de 2022;14:17588359221108685.

44. Capitanio U, Fallara G, Raggi D, Nocera L, Larcher A, Belladelli F, et al. Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis providing level 1a evidence. Curr Probl Cancer. 1 de agosto de 2022;46(4):100875.

45. Grünwald V, Bergmann L, Brehmer B, Eberhardt B, Kastrati K, Gauler T, et al. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): an evidence-based recommendation of the German interdisciplinary RCC guidelines group. World J Urol. octubre de 2022;40(10):2381-6.

46. Riaz IB, Sipra QUAR, Naqvi SAA, He H, Siddiqi R, Islam M, et al. Quantifying absolute benefit for adjuvant treatment options in renal cell carcinoma: A living interactive systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. julio de 2022;175:103706.

47. Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, Karim S, Heng DYC, Brenner DR, et al. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Open Sci. marzo de 2022;37:14-26.

48. Tamada S, Kondoh C, Matsubara N, Mizuno R, Kimura G, Anai S, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: outcomes of Japanese patients enrolled in the randomized, phase III, open-label KEYNOTE-426 study. Int J Clin Oncol. enero de 2022;27(1):154-64.

49. Quhal F, Mori K, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. Immunotherapy-based combinations in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features: a systematic review and network meta-analysis. Curr Opin Urol. 1 de enero de 2022;32(1):61-8.

50. Nocera L, Karakiewicz PI, Wenzel M, Tian Z, Shariat SF, Saad F, et al. Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol. enero de 2022;207(1):16-24.

51. Riaz IB, He H, Ryu AJ, Siddiqi R, Naqvi SAA, Yao Y, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. diciembre de 2021;80(6):712-23.

52. Liu Z, Chen Y, Wei Z, He Y, Wang J, Mu X, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Ann Palliat Med. marzo de 2021;10(3):2805-14.

53. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Pharm Ther. febrero de 2021;46(1):35-49.

54. Hofmann F, Hwang EC, Lam TB, Bex A, Yuan Y, Marconi LS, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 14 de octubre de 2020;10(10):CD012796.

55. Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920950199.

56. Bazarbashi S, Alsharm A, Azam F, El Ashry H, Zekri J. The clinical significance of routine risk categorization in metastatic renal cell carcinoma and its impact on treatment decision-making: a systematic review. Future Oncol Lond Engl. diciembre de 2020;16(34):2879-96.

57. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and

poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 27 de agosto de 2020;10(8):e034626.

58. Massari F, Mollica V, Rizzo A, Cosmai L, Rizzo M, Porta C. Safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2 de octubre de 2020;19(10):1329-38.

59. Mori K, Mostafaei H, Miura N, Karakiewicz PI, Luzzago S, Schmidinger M, et al. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. Cancer Immunol Immunother CII. febrero de 2021;70(2):265-73.

60. Elaidi R, Phan L, Borchiellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, et al. Comparative Efficacy of First-Line Immune-Based Combination Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cancers. 24 de junio de 2020;12(6):1673.

61. Grünwald V, Voss MH, Rini BI, Powles T, Albiges L, Giles RH, et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. Br J Cancer. septiembre de 2020;123(6):898-904.

62. Monteiro FSM, Soares A, Debiasi M, Schutz FA, Maluf FC, Bastos DA, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. agosto de 2020;18(4):244-251.e4.

63. Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Kumar J, Tanneru K, et al. Combination Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Am J Clin Oncol. julio de 2020;43(7):477-83.

64. Varkaris A, Xu W, Davis RB, Healy B, McDermott DF. Combining Immune Checkpoint and VEGFR Inhibition in Favorable Risk and Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. junio de 2020;18(3):179-184.e3.

65. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. noviembre de 2019;2(6):708-15.

66. Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Zhang C, Cao G, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. EBioMedicine. septiembre de 2019;47:78-88.

67. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma - Unverzagt, S - 2017 | Cochrane Library. 2017 [citado 5 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011673.pub2/full

68. Yanagisawa T, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, Rajwa P, von Deimling M, et al. First-line immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma: an updated network meta-analysis including triplet therapy. BJU Int. 2024;134(3):323-36.

69. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, Kawada T, Katayama S, Bekku K, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal

cell carcinoma with extended follow-up data. Cancer Immunol Immunother. 30 de enero de 2024;73(2):38.

70. Abidoye O, Naqvi SAA, Faisal KS, Imran M, Khakwani KZR, Raina A, et al. Health-related quality of life (HrQoL) of first-line treatments in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A network meta-analysis. J Clin Oncol. febrero de 2024;42(4_suppl):412-412.

71. Mori K, Quhal F, Yanagisawa T, Katayama S, Pradere B, Laukhtina E, et al. The effect of immune checkpoint inhibitor combination therapies in metastatic renal cell carcinoma patients with and without previous cytoreductive nephrectomy: A systematic review and *meta*-analysis. Int Immunopharmacol. 1 de julio de 2022;108:108720.

72. Fujiwara Y, Miyashita H, Liaw BCH. First-line therapy for elderly patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): A systemic review and network meta-analysis. J Clin Oncol. junio de 2022;40(16_suppl):4532-4532.

73. Kartolo A, Holstead RG, Duran I, Robinson AG, Vera-Badillo FE. A Systematic Review and Meta-analysis of Dual Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma of Favourable Risk. Urology. 1 de noviembre de 2021;157:8-14.

74. Mo DC, Huang JF, Luo PH, Huang SX, Wang HL. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Immunol. 1 de noviembre de 2021;232:108876.

75. Plimack ER, Powles T, Bedke J, Pouliot F, Stus V, Waddell T, et al. Outcomes for patients in the pembrolizumab+axitinib arm with advanced renal cell carcinoma (RCC) who completed two years of treatment in the phase III KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol. 20 de febrero de 2021;39(6_suppl):327-327.

76. Xie Y, Chen Z, Zhong Q, Chen Y, Shangguan W, Xie W. Efficacy and safety of immunological checkpoint inhibitors combined with anti-angiogenic drugs in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Transl Androl Urol. enero de 2021;10(1):30009-309.

77. Cattrini C. Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis - Carlo Cattrini, Carlo Messina, Chiara Airoldi, Sebastiano Buti, Giandomenico Roviello, Alessia Mennitto, Orazio Caffo, Alessandra Gennari, Melissa Bersanelli, 2021 [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562872211053189

78. Shay RC, Nicklawsky A, Lam ET. Comparative effectiveness of combination first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol. 20 de mayo de 2021;39(15_suppl):e16549-e16549.

79. Shpilsky J, Catalano PJ, McDermott DF. First-Line Immunotherapy Combinations in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Rapid Review and Meta-Analysis. Kidney Cancer. 1 de enero de 2021;5(3):153-63.

80. Hahn AW, Shah AY, Campbell MT. First-Line Immuno-Oncology Combinations for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (mRCC): A Systematic Review of Phase III Clinical Trials. Kidney Cancer. 1 de enero de 2021;5(4):207-17.

81. He Q, Li J, Zhang C, Tang S, Ren Q. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors combined with antiangiogenic drugs in renal cell carcinomas: a systematic review

and meta-analysis. Transl Cancer Res [Internet]. di de 2020 [citado 7 de noviembre de 2024];9(11). Disponible en: https://tcr.amegroups.org/article/view/46393

82. Duan J, Cui L, Zhao X, Bai H, Cai S, Wang G, et al. Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 1 de marzo de 2020;6(3):375-84.

83. Martin Soberón MC, Carretero-González A, de Velasco G, Carril L, Castellano D. Immune checkpoint inhibitors plus tyrosine kinase inhibitors combination in the first-line setting of metastatic clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol. 20 de febrero de 2020;38(6_suppl):704-704.

84. Riaz IB, Ryu AJ, Yao Y, Siddiqi R, Mathew J, Sipra QUAR, et al. A systematic review and network meta-analysis of first-line treatment options in patients metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 20 de febrero de 2020;38(6_suppl):709-709.

85. Sabino F. Choosing first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the Immuno-oncology (IO) Era: Systematic review and network meta-analysis Eighteenth International Kidney Cancer Symposium, November 15-16, 2019, Trump National Doral Miami Hotel, Miami, Florida. Kidney Cancer. 2020;4(s1):SI-S56.

86. Varkaris A. Combining immunotherapy and VEGFR inhibition improves the outcomes of elderly and favorable risk patients with metastatic renal cell carcinoma Eighteenth International Kidney Cancer Symposium, November 15-16, 2019, Trump National Doral Miami Hotel, Miami, Florida. Kidney Cancer. 24 de febrero de 2020;4(s1):SI-S56.

87. Soulieres D. Pembrolizumab plus axitinib vs sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: Outcomes by IMDC risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study Eighteenth International Kidney Cancer Symposium, November 15-16, 2019, Trump National Doral Miami Hotel, Miami, Florida. Kidney Cancer. 24 de febrero de 2020;4(s1):SI-S56.

88. Thana M, Wood LA. First-Line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. Kidney Cancer. 1 de enero de 2020;4(2):81-92.

89. Thein KZ, Mogollon-Duffo F, Swarup S, Sultan A, Yendala R, Jahan N, et al. Combination therapy with checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. octubre de 2019;30:v387-8.

90. Franco JVA. Can adding targeted agents to immunotherapy improve outcomes for people with metastatic renal cell carcinoma? - Franco, Juan Víctor Ariel - 2021 | Cochrane Library. [citado 7 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.3582/full

91. Tort S, Sharifan A. For adults with advanced renal cell carcinoma, what are the benefits and harms of first-line therapy? - Tort, Sera - 2023 | Cochrane Library. [citado 7 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.4354/full

92. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 21 de marzo de 2019;380(12):1116-27.

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: 14/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 14/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Kidney Neoplasms"[MeSH Terms] OR "kidney neoplasm*"[Text Word] OR "renal neoplasm*"[Text Word] OR "Cancer of Kidney"[Text Word] OR "kidney cancer*"[Text Word] OR "renal cancer*"[Text Word] OR "Cancer of the Kidney"[Text Word] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR "renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "renal cell adenocarcinoma*"[Text Word] OR "renal cell cancer*"[Text Word] OR "renal adenocarcinoma*"[Text Word] OR "adenocarcinoma of kidney*"[Text Word] OR "clear cell renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid cancer*"[Text Word] OR "Grawitz Tumor"[Text Word] OR "Grawitz Tumour"[Text Word] OR "Grawitz's Tumor"[Text Word] OR "Grawitz's Tumour"[Text Word] OR "hypernephroma*"[Text Word] OR "hyper-nephroma"[Text Word] OR "carcinomatous kidney"[Text Word] OR "kidney carcinogenesis"[Text Word] OR "kidney malignan*"[Text Word] OR "kidney tumor"[Text Word] OR "kidney tumour"[Text Word] OR "neoplasm of the Kidney"[Text Word] OR "renal neoplasm"[Text Word] OR "tumor of the kidney"[Text Word] OR "renal carcinogenesis"[Text Word] OR "renal malignan*"[Text Word] OR "kidney adenocarcinoma"[Text Word] OR "kidney cell cancer"[Text Word] OR "Kidney cell carcinoma"[Text Word]	108 442
Intervención	2	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[Text Word] OR "Keytruda"[Text Word] OR "lambrolizumab"[Text Word] OR "MK-3475"[Text Word] OR "SCH-900475"[Text Word]	10 858
	3	"Axitinib"[MeSH Terms] OR "Axitinib"[Text Word] OR "AG-013736"[Text Word] OR "AG-013736"[Text Word] OR "AG013736"[Text Word] OR "Inlyta"[Text Word] OR "ag 13736"[Text Word] OR "ag13736"[Text Word]	1 711
Filtro para revisiones sistemáticas y meta-análisis	4	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as	620 029

		Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR (("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type])) NOT ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR ("Animals"[MeSH Terms] NOT ("Animals"[MeSH Terms] AND "Humans"[MeSH Terms]))))	
Filtro para ensayos clínicos controlados	5	("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]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 519 157
	6	#4 OR #5	1 995 598
Final	7	#1 AND #2 AND 3 AND #6	74

Base de datos: *Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL)* y *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).*			
Plataforma: *The Cochrane Library*			
Fecha de búsqueda: 14/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 14/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1 998
	2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	1 567
	3	"kidney neoplasm" OR "renal neoplasm" OR "Cancer of Kidney" OR "kidney cancer" OR "renal cancer" OR "Cancer of the Kidney" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell adenocarcinoma" OR "renal cell cancer" OR "renal adenocarcinoma" OR "adenocarcinoma of kidney" OR "clear cell renal cell carcinoma" OR "hypernephroid carcinoma" OR "hypernephroid cancer" OR "Grawitz Tumor" OR "Grawitz Tumour" OR "Grawitz's Tumor" OR "Grawitz's Tumour" OR "hypernephroma" OR "hyper-nephroma" OR "carcinomatous kidney" OR "kidney carcinogenesis" OR "kidney malignan" OR "kidney tumor" OR "kidney tumour" OR "neoplasm of the Kidney" OR "renal	4 099

		neoplasm" OR "tumor of the kidney" OR "renal carcinogenesis" OR "renal malignan" OR "kidney adenocarcinoma" OR "kidney cell cancer" OR "Kidney cell carcinoma"	
	4	#1 OR #2 OR #3	4 529
Intervención	5	pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475	3 671
	6	MeSH descriptor: [Axitinib] explode all trees	157
	7	Axitinib OR AG 013736 OR AG-013736 OR AG013736 OR Inlyta OR ag 13736 OR ag13736 OR ar 14034 OR ar14034	
	8	#6 OR #7	449
	9	#5 AND #8	80
Final	10	#4 AND #9 CDSR: CENTRAL: CLINICAL ANSWER:	73 5 66 2

Base de datos: *EMBASE*			
Plataforma: www-embase-com			
Fecha de búsqueda: 14/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 14/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	'kidney neoplasms'/exp OR 'kidney neoplasm*' OR 'renal neoplasm*' OR 'cancer of kidney' OR 'kidney cancer*' OR 'renal cancer*' OR 'cancer of the kidney' OR 'carcinoma, renal cell'/exp OR 'carcinoma, renal cell' OR 'renal cell carcinoma*' OR 'renal cell adenocarcinoma*' OR 'renal cell cancer*' OR 'renal adenocarcinoma*' OR 'adenocarcinoma of kidney*' OR 'clear cell renal cell carcinoma*' OR 'hypernephroid carcinoma*' OR 'hypernephroid cancer*' OR 'grawitz tumor'/exp OR 'grawitz tumor' OR 'grawitz tumour'/exp OR 'grawitz tumour' OR hypernephroma* OR 'hyper nephroma'/exp OR 'hyper nephroma' OR 'carcinomatous kidney'/exp OR 'carcinomatous kidney' OR 'kidney carcinogenesis'/exp OR 'kidney carcinogenesis' OR 'kidney malignan*' OR 'kidney tumor'/exp OR 'kidney tumor' OR 'kidney tumour'/exp OR 'kidney tumour' OR 'neoplasm of the kidney'/exp OR 'neoplasm of the kidney' OR 'renal neoplasm'/exp OR 'renal neoplasm' OR 'tumor of the kidney'/exp OR 'tumor of the kidney' OR 'renal carcinogenesis'/exp OR 'renal carcinogenesis' OR 'renal malignan*' OR 'kidney adenocarcinoma'/exp OR 'kidney adenocarcinoma' OR 'kidney cell cancer'/exp OR 'kidney cell cancer' OR 'kidney cell carcinoma'/exp OR 'kidney cell carcinoma'	199 178
Intervención	2	'pembrolizumab' OR keytruda OR lambrolizumab OR 'mk 3475' OR 'sch 900475'	46 653
	3	Axitinib/exp OR Axitinib OR 'AG 013736' OR AG-013736 OR AG013736 OR Inlyta OR 'ag 13736' OR ag13736 OR 'ar 14034'	8 397

Filtro para revisiones sistemáticas y meta-análisis	4	'systematic review':ti,ab OR 'meta-analysis as topic'/exp OR 'network meta-analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR metanalysis:ti,ab OR metaanalysis:ti,ab OR 'meta analyses':ti,ab	615 943
Filtro para ensayos clínicos controlados	5	clinical:ti,ab AND trial:ti,ab OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use'/exp	2 704 598
	6	#4 OR #5	3 045 400
Final	4	#1 AND #2 AND #3 AND #6	589

Base de datos: LILACS			
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)			
Fecha de búsqueda: 14/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 14/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Kidney Neoplasms" OR "renal neoplasm" OR "Cancer of Kidney" OR "kidney cancer" OR "renal cancer" OR "Cancer of the Kidney" OR "carcinoma, renal cell" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell adenocarcinoma" OR "renal cell cancer" OR "renal adenocarcinoma" OR "adenocarcinoma of kidney" OR "clear cell renal cell carcinoma" OR "hypernephroid carcinoma" OR "hypernephroid cancer" OR "Grawitz Tumor" OR "Grawitz Tumour" OR "Grawitz's Tumor" OR "Grawitz's Tumour" OR "hypernephroma" OR "hyper-nephroma" OR "carcinomatous kidney" OR "kidney carcinogenesis" OR "kidney malignancy" OR “kidney malignancies” OR “kidney malignant” OR "kidney tumor" OR "kidney tumour" OR "neoplasm of the Kidney" OR "renal neoplasm" OR "tumor of the kidney" OR "renal carcinogenesis" OR "renal malignant" OR “renal malignancy” OR “renal malignancies” OR "kidney adenocarcinoma" OR "kidney cell cancer” OR "Kidney cell carcinoma"	106 684
Intervención	2	pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475" OR "SCH-900475"	11.116
	3	Axitinib OR 'AG 013736' OR AG-013736 OR AG013736 OR Inlyta OR 'ag 13736' OR ag13736 OR 'ar 14034'	49
Final	4	#1 AND #2 AND 3	0

Base de datos: *ClinicalTrials*			
Plataforma: *ClinicalTrials.gov*			
Fecha de búsqueda: 14/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 14/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	Kidney cancer	3 052
Intervención	2	pembrolizumab AND Axitinib	27
Final	3	#1 AND #2	22

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

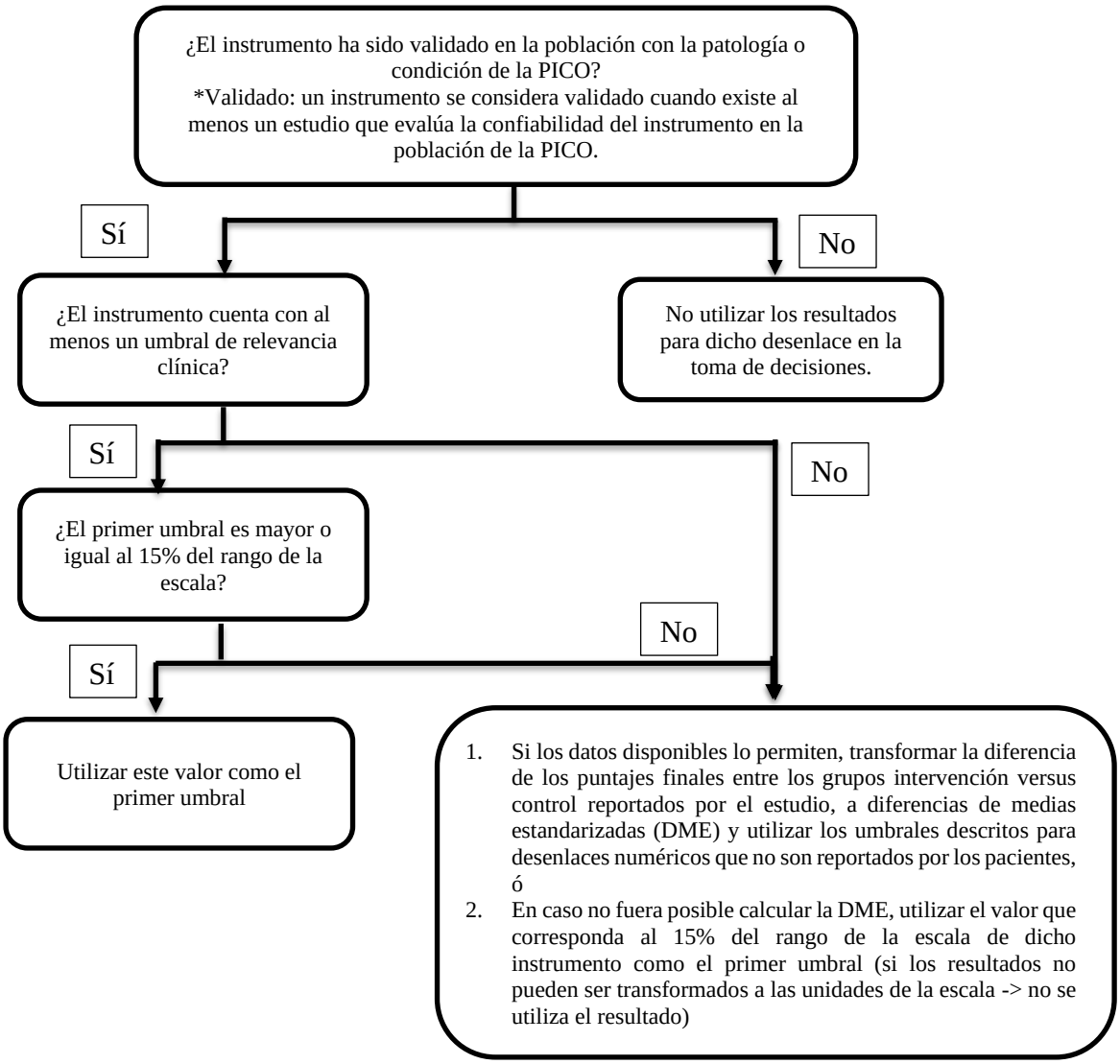
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



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

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

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

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 7 de octubre de 2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 7/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Kidney Neoplasms"[MeSH Terms] OR "kidney neoplasm*"[Text Word] OR "renal neoplasm*"[Text Word] OR "Cancer of Kidney"[Text Word] OR "kidney cancer*"[Text Word] OR "renal cancer*"[Text Word] OR "Cancer of the Kidney"[Text Word] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR "renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "renal cell adenocarcinoma*"[Text Word] OR "renal cell cancer*"[Text Word] OR "renal adenocarcinoma*"[Text Word] OR "adenocarcinoma of kidney*"[Text Word] OR "clear cell renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid cancer*"[Text Word] OR "Grawitz Tumor"[Text Word] OR "Grawitz Tumour"[Text Word] OR "Grawitz's Tumor"[Text Word] OR "Grawitz's Tumour"[Text Word] OR "hypernephroma*"[Text Word] OR "hyper-nephroma"[Text Word] OR "carcinomatous kidney"[Text Word] OR "kidney carcinogenesis"[Text Word] OR "kidney malignan*"[Text Word] OR "kidney tumor"[Text Word] OR "kidney tumour"[Text Word] OR "neoplasm of the Kidney"[Text Word] OR "renal neoplasm"[Text Word] OR "tumor of the kidney"[Text Word] OR "renal carcinogenesis"[Text Word] OR "renal malignan*"[Text Word] OR "kidney adenocarcinoma"[Text Word] OR "kidney cell cancer"[Text Word] OR "Kidney cell carcinoma"[Text Word]	108 468
Preferencias, valores	2	((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's	2 329 619

		view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	620 265
Final	4	#1 AND #2 AND #3	332

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 27/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 27/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Kidney Neoplasms"[MeSH Terms] OR "kidney neoplasm*"[Text Word] OR "renal neoplasm*"[Text Word] OR "Cancer of Kidney"[Text Word] OR "kidney cancer*"[Text Word] OR "renal cancer*"[Text Word] OR "Cancer of the Kidney"[Text Word] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR "renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "renal cell adenocarcinoma*"[Text Word] OR "renal cell cancer*"[Text Word] OR "renal adenocarcinoma*"[Text Word] OR "adenocarcinoma of kidney*"[Text Word] OR "clear cell renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid cancer*"[Text Word] OR "Grawitz Tumor"[Text Word] OR "Grawitz Tumour"[Text Word] OR "Grawitz's Tumor"[Text Word] OR "Grawitz's Tumour"[Text Word] OR "hypernephroma*"[Text Word] OR "hyper-nephroma"[Text Word] OR "carcinomatous kidney"[Text Word] OR "kidney carcinogenesis"[Text Word] OR "kidney malignan*"[Text Word] OR "kidney tumor"[Text Word] OR "kidney tumour"[Text Word] OR "neoplasm of the Kidney"[Text Word] OR "renal neoplasm"[Text Word] OR "tumor of the kidney"[Text Word] OR "renal carcinogenesis"[Text Word] OR "renal malignan*"[Text Word] OR "kidney adenocarcinoma"[Text Word] OR "kidney cell cancer"[Text Word] OR "Kidney cell carcinoma"[Text Word]	108 582
Intervención	2	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[Text Word] OR "Keytruda"[Text Word] OR "lambrolizumab"[Text Word] OR "MK-3475"[Text Word] OR "SCH-900475"[Text Word]	10 933
	3	"Axitinib"[MeSH Terms] OR "Axitinib"[Text Word] OR "AG-013736"[Text Word] OR "AG-013736"[Text Word] OR "AG013736"[Text Word] OR "Inlyta"[Text Word] OR "ag 13736"[Text Word] OR "ag13736"[Text Word]	1 722
Estudios Económicos	4	"economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Major Topic] OR ("economic"[Title/Abstract] AND "model*"[Title/Abstract]) OR "cost minimi*"[Title/Abstract] OR "cost utilit*"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "economic review*"[Title/Abstract] OR "cost outcome"[Title/Abstract] OR "cost analys*"[Title/Abstract] OR "economic analys*"[Title/Abstract] OR ("budget*"[Title/Abstract] AND "impact analys*"[Title/Abstract]) OR "cost	279 566

		effective*"[Title] OR "pharmacoeconomic*"[Title] OR "pharmaco economic*"[Title] OR "cost-benefit"[Title] OR "costs"[Title] OR "cost effective*"[Other Term] OR "pharmacoeconomic*"[Other Term] OR "pharmaco economic*"[Other Term] OR "cost-benefit"[Other Term] OR "costs"[Other Term] OR "life year"[Title/Abstract] OR "life years"[Title/Abstract] OR "qaly*"[Title/Abstract] OR "cost benefit analys*"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys*"[Title/Abstract] OR (("cost"[Title] OR "economic*"[Title] OR "cost"[Other Term] OR "economic*"[Other Term]) AND ("costs"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "markov"[Title/Abstract]))	
Latinoamérica	5	"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	1 199 704

		part"[All Fields] OR "st vincent and the grenadines"[All Fields] OR "st martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "virgin islands u s"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND "RB"[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[MeSH Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	3

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	https://database.inahta.org/	"Pembrolizumab"	0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	"pembrolizumab"	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	"pembrolizumab"	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipoId=1	"pembrolizumab"	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	"pembrolizumab"	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	https://www.cadth.ca/	"pembrolizumab"	0
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), Alemania	https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=	"pembrolizumab" AND "renal cancer"	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://ets.iecs.org.ar/home#	"pembrolizumab"	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	"pembrolizumab"	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	"pembrolizumab y cáncer renal"	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	"pembrolizumab"	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html	"pembrolizumab"	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	"pembrolizumab"	0

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

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

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 28/10/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 28/10/2024			**Resultados**
Concepto	**N°**	**Estrategia**	
Población	1	"Kidney Neoplasms"[MeSH Terms] OR "kidney neoplasm*"[Text Word] OR "renal neoplasm*"[Text Word] OR "Cancer of Kidney"[Text Word] OR "kidney cancer*"[Text Word] OR "renal cancer*"[Text Word] OR "Cancer of the Kidney"[Text Word] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR "renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "renal cell adenocarcinoma*"[Text Word] OR "renal cell cancer*"[Text Word] OR "renal adenocarcinoma*"[Text Word] OR "adenocarcinoma of kidney*"[Text Word] OR "clear cell renal cell carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid carcinoma*"[Text Word] OR "hypernephroid cancer*"[Text Word] OR "Grawitz Tumor"[Text Word] OR "Grawitz Tumour"[Text Word] OR "Grawitz's Tumor"[Text Word] OR "Grawitz's Tumour"[Text Word] OR "hypernephroma*"[Text Word] OR "hypernephroma"[Text Word] OR "carcinomatous kidney"[Text Word] OR "kidney carcinogenesis"[Text Word] OR "kidney malignan*"[Text Word] OR "kidney tumor"[Text Word] OR "kidney tumour"[Text Word] OR "neoplasm of the Kidney"[Text Word] OR "renal neoplasm"[Text Word] OR "tumor of the kidney"[Text Word] OR "renal carcinogenesis"[Text Word] OR "renal malignan*"[Text Word] OR "kidney adenocarcinoma"[Text Word] OR "kidney cell cancer"[Text Word] OR "Kidney cell carcinoma"[Text Word]	198 370
Intervención	2	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[Text Word] OR "Keytruda"[Text Word] OR "lambrolizumab"[Text Word] OR "MK-3475"[Text Word] OR "SCH-900475"[Text Word]	611
	3	"Axitinib"[MeSH Terms] OR "Axitinib"[Text Word] OR "AG-013736"[Text Word] OR "AG-013736"[Text Word] OR "AG013736"[Text Word] OR "Inlyta"[Text Word] OR "ag 13736"[Text Word] OR "ag13736"[Text Word]	
Equidad	4	"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR ("neighborhood*"[Title/Abstract] OR "neighbourhood*"[Title/Abstract]) OR "residential environment*"[Title/Abstract] OR "rural*"[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract] OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing insecurity"[Title/Abstract] OR "housing	2 444 862

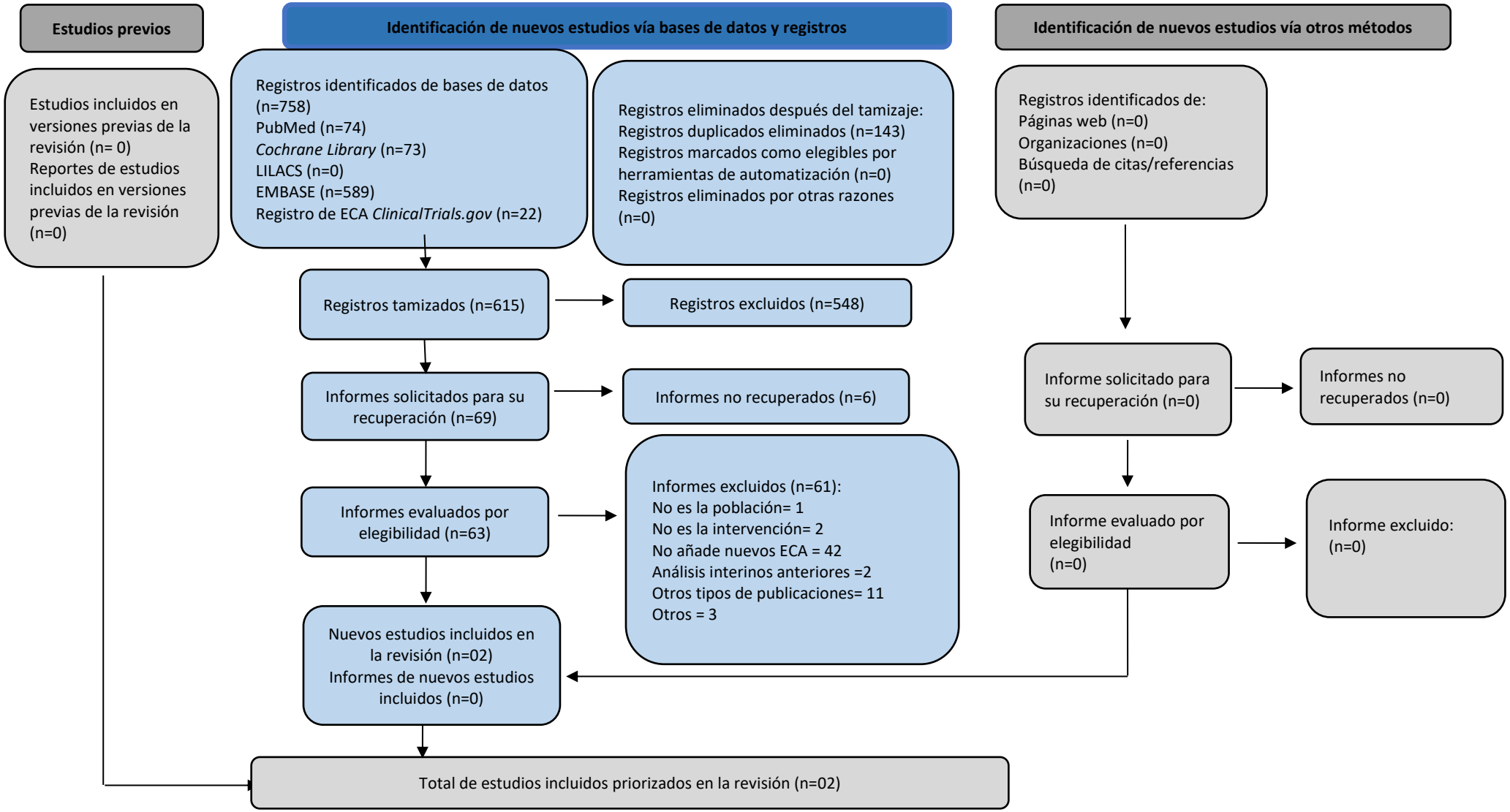
		strain"[Title/Abstract] OR "housing security"[Title/Abstract] OR ("mortgage problem"[Title/Abstract:~3] OR "mortgage problems"[Title/Abstract:~3]) OR "foreclosure"[Title/Abstract] OR "eviction*"[Title/Abstract] OR "housing loss"[Title/Abstract] OR "home ownership"[Title/Abstract] OR ("repossess*"[Title/Abstract] AND "hous*"[Title/Abstract]) OR ("repossess*"[Title/Abstract] AND "propert*"[Title/Abstract]) OR "mortgage delinquency"[Title/Abstract] OR ("mortgage debt*"[Title/Abstract] AND "mortgage debt*"[Title/Abstract]) OR "overcrowding"[Title/Abstract] OR ("living outside"[Title/Abstract:~1] OR "living inside"[Title/Abstract:~1] OR "living near"[Title/Abstract:~1] OR "living adjacent"[Title/Abstract:~1]) OR "household size"[Title/Abstract:~2] OR ("Marital status"[Title/Abstract] OR "marriage status"[Title/Abstract]) OR ("widow*"[Title/Abstract] OR "cohabit*"[Title/Abstract] OR "divorce*"[Title/Abstract] OR "single parent*"[Title/Abstract] OR "live alone"[Title/Abstract]) OR ("Cultural Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Acculturation"[MeSH Terms:noexp] OR "Culture"[MeSH Terms:noexp] OR "Cross-Cultural Comparison"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Diversity"[MeSH Terms:noexp] OR "Language"[MeSH Terms:noexp] OR "Transients and Migrants"[MeSH Terms:noexp] OR "Emigrants and Immigrants"[MeSH Terms] OR "Minority groups"[MeSH Terms:noexp] OR "Minority health"[MeSH Terms:noexp] OR "Prejudice"[MeSH Terms:noexp] OR "Racism"[MeSH Terms:noexp] OR "Xenophobia"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Discrimination"[MeSH Terms:noexp] OR "Race Relations"[MeSH Terms] OR "Ethnicity"[MeSH Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR "Refugees"[MeSH Terms:noexp] OR "minorit*"[Title/Abstract] OR "migration background"[Title/Abstract] OR "racial"[Title/Abstract] OR "Racism"[Title/Abstract] OR "ethnology"[Title/Abstract] OR "race"[Title/Abstract] OR "ethnic*"[Title/Abstract] OR ("non-English"[Title/Abstract] OR "non-English"[Title/Abstract]) OR "language other than"[Title/Abstract] OR "latino*"[Title/Abstract] OR "latina*"[Title/Abstract] OR "hispanic*"[Title/Abstract] OR "whites"[Title/Abstract] OR "caucasian*"[Title/Abstract] OR ("non-white"[Title/Abstract] OR "non-white"[Title/Abstract]) OR "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first nation*"[Title/Abstract] OR "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a second language"[Title/Abstract] OR "foreign language"[Title/Abstract] OR "South	

		American People"[MeSH Terms] OR "Caribbean People"[MeSH Terms] OR "Central American People"[MeSH Terms]) OR ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR "Occupations"[Title/Abstract] OR "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender Identity"[MeSH Terms] OR "Women's Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit*"[Title/Abstract] OR "sex difference*"[Title/Abstract]) OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role*"[Title/Abstract] OR "women role*"[Title/Abstract]) OR ("man role*"[Title/Abstract] OR "men role*"[Title/Abstract]) OR "gender role*"[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp]) OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract] OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0])) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi*"[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit*"[Title/Abstract] OR "inequalit*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class*"[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance*"[Title/Abstract] OR "socio-economic"[Title/Abstract] OR "socioeconomic"[Title/Abstract] OR "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio-demographic"[Title/Abstract] OR "SES"[Title/Abstract] OR "disadvantaged"[Title/Abstract] OR	

		"impoverished"[Title/Abstract] OR "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract] OR "income*"[Title/Abstract]) OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organisational"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0]) OR ((("community cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3]) AND "community participant"[Title/Abstract:~3]) OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3]) OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0]) OR "social relationships"[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract]) OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract]) OR "Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social context*"[Title/Abstract] OR "social context*"[Title/Abstract])) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health	

		Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit*"[Title/Abstract] OR "health care disparit*"[Title/Abstract]) OR "health status disparit*"[Title/Abstract] OR "health disparit*"[Title/Abstract] OR "health inequalit*"[Title/Abstract] OR "health inequit*"[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	277

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	(32)	Tipo de publicación: erratum.
2	(33)	No añade estudios primarios.
3	(34)	No añade estudios primarios.
4	(35)	No responde a la pregunta PICO.
5	(36)	No añade estudios primarios.
6	(37)	No añade estudios primarios.
7	(38)	Primer análisis interino
8	(39)	Duplicado
9	(40)	No añade estudios primarios.
10	(41)	No añade estudios primarios.
11	(42)	No añade estudios primarios.
12	(43)	No añade estudios primarios.
13	(44)	No añade estudios primarios.
14	(45)	No añade estudios primarios.
15	(46)	No es la intervención.
16	(47)	No añade estudios primarios.
17	(48)	Análisis de subgrupo.
18	(49)	No es la población.
19	(50)	No añade estudios primarios.
20	(51)	No añade estudios primarios.
21	(52)	No añade estudios primarios.
22	(53)	No añade estudios primarios.
23	(54)	No añade estudios primarios.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
24	(55)	No añade estudios primarios.
25	(56)	No añade estudios primarios.
26	(57)	No añade estudios primarios.
27	(58)	No añade estudios primarios.
28	(59)	No añade estudios primarios.
29	(60)	No añade estudios primarios.
30	(61)	No añade estudios primarios.
31	(62)	No añade estudios primarios.
32	(63)	No añade estudios primarios.
33	(64)	No añade estudios primarios. No es un desenlace priorizado.
34	(65)	No añade estudios primarios.
35	(66)	No añade estudios primarios.
36	(67)	No es la intervención.
37	(68)	No añade estudios primarios.
38	(69)	No añade estudios primarios.
39	(70)	Abstract
40	(71)	No añade estudios primarios.
41	(72)	Abstract
42	(73)	No añade estudios primarios.
43	(74)	No añade estudios primarios.
44	(75)	Abstract
45	(76)	No añade estudios primarios.
46	(77)	No añade estudios primarios.
47	(78)	Abstract
48	(79)	No añade estudios primarios.
49	(80)	No añade estudios primarios.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
50	(81)	No añade estudios primarios.
51	(82)	No añade estudios primarios.
52	(83)	Abstract
53	(84)	Abstract
54	(85)	Abstract
55	(86)	Abstract
56	(87)	Abstract
57	(88)	No añade estudios primarios.
58	(89)	Abstract
59	(90)	No añade estudios primarios.
60	(91)	No añade estudios primarios.
61	(92)	Primer análisis interino

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

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

Desenlace	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 Mediana de seguimiento de 30.6 meses	**Powles et al. (2020)**	+	+	- a	+	+	+	- b
Eventos adversos grado 3 y 4 *Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento.*	**Powles et al. (2020)**	+	+	- a	- c	+	+	- d
Eventos adversos serios *Hasta dentro de los 30 días posteriores al*	**Powles et al. (2020)**	+	+	- a	- c	+	+	- d

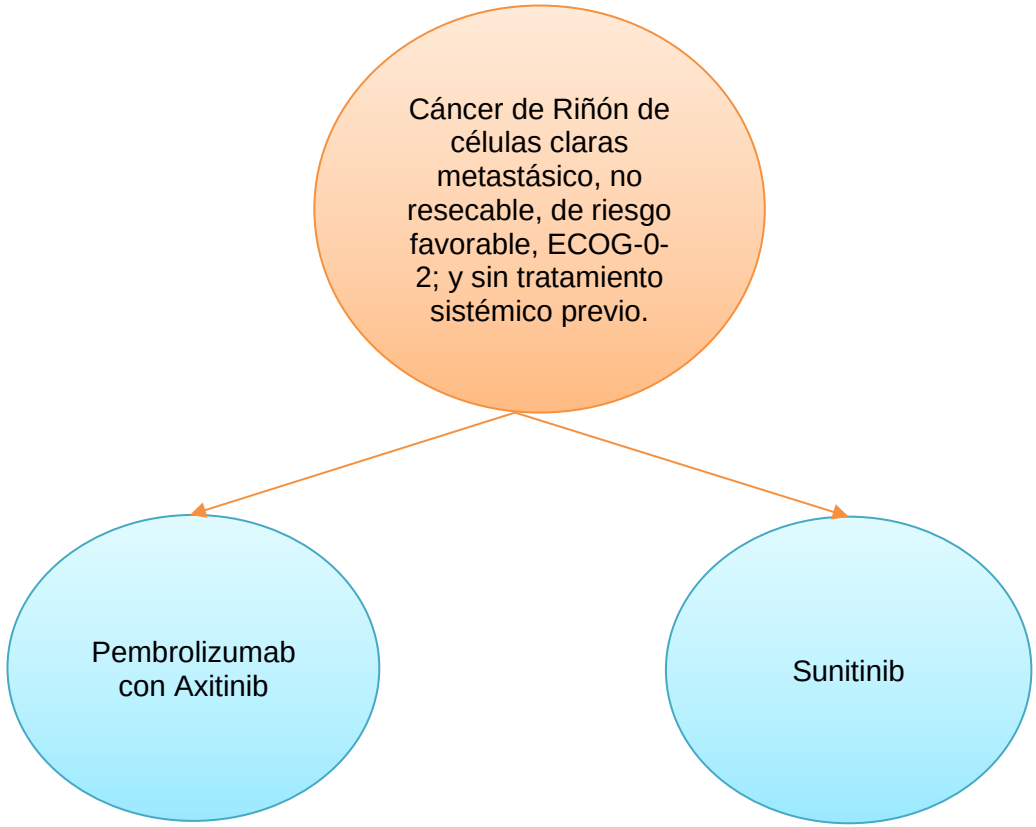
Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
final del tratamiento.								
Calidad de vida	**Bedke et al. (2022)**	+	+	- a	- c	+	+	- e

a. Alto riesgo de sesgo en el sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal) por etiqueta abierta del ensayo clínico.
b. Además, entre otras fuentes de sesgo, el resultado de este desenlace no corresponde al análisis final sino al segundo análisis interino con un punto de corte pre-especificado a los 31 meses [74% (299/404) del total de eventos requeridos para alcanzar una potencia estadística adecuada].
c. Alto riesgo de sesgo en el sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados) por etiqueta abierta del ensayo clínico.
d. Además, entre otras fuentes de sesgo, el resultado de este desenlace no corresponde al análisis final sino al segundo análisis interino con un punto de corte pre-especificado a los 31 meses.
e. Además, entre otras fuentes de sesgo, el resultado de este desenlace no corresponde al análisis final sino a un análisis exploratorio con un punto de corte no pre-especificado a las 30 semanas.

.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la pregunta PICO:



B. Costos totales de pembrolizumab con axitinib vs sunitinib:

PATOLOGÍA						
	CCRccm + SUNITINIB					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación		Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA		10	100%	32.00	320.00
1009108	NEFRECTOMIA PARCIAL O TOTAL		1	60%	1,548.00	928.80
702001	BIOPSIAS ESPECIALES: PERCUTANEAS RIÑON HIGADO MEDULA OSEA HUESO		1	20%	234.00	46.80
1107001	BIOPSIA PLEURAL 1 A 3 MUESTRAS		1	10.00%	161.00	16.10
1004003	BIOPSIA DE GAMGLIOS LINFATICOS		1	2.00%	509.00	10.18
702001	BIOPSIAS ESPECIALES: PERCUTANEAS RIÑON HIGADO MEDULA OSEA HUESO		1	4.00%	234.00	9.36
1012411	PUNCION, BIOPSIA DE HUESO		1	2.00%	119.00	2.38
702002	BIOPSIAS MEDIANAS: HIGADO PANCREAS CEREBRO TIROIDES MAMA Y OVARIOS		1	2.00%	77.00	1.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO		9	100%	21.00	189.00
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS		9	100%	10.00	90.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)		9	100%	31.00	279.00
402139	PROTEINAS TOTALES		9	100%	10.00	90.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS		9	100%	15.00	135.00
402081	FOSFATASA ALCALINA		9	100%	23.00	207.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)		9	100%	14.00	126.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)		9	100%	14.00	126.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPITIDASA (G-GT)		9	100%	49.00	441.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS		9	100%	13.00	117.00
402031	CALCIO SERICO (CA)		9	100%	11.00	99.00
402038	CLORO. (CL)		9	100%	16.00	144.00
402087	GLUCOSA		9	100%	12.00	108.00
402132	POTASIO. (K)		9	100%	16.00	144.00
402139	PROTEINAS TOTALES		9	100%	10.00	90.00
402147	SODIO. (NA)		9	100%	16.00	144.00

402050	CREATININA	9	100%	12.00	108.00
402164	UREA	9	100%	12.00	108.00
1117041	PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH-CAPTACION	4	100%	103.00	412.00
1117042	PRUEBA DE INHIBICION CON T3 CAPTACION	4	100%	103.00	412.00
402149	T4 INDICE DE TIROXINA LIBRE	4	100%	29.00	116.00
402162	TRI-IODOTIRONINA T3	4	100%	51.00	204.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	9	100%	11.00	99.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	100%	469.00	1,876.00
810049	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN SIN CONTRASTE	4	100%	170.00	680.00
810058	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS CON CONTRASTE	4	100%	469.00	1,876.00
810059	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS SIN CONTRASTE	4	100%	177.00	708.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	442.00	1,768.00
810063	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX SIN CONTRASTE	4	100%	142.00	568.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	3	29.50%	237.00	209.75
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	3.00%	152.00	45.60
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	3.00%	152.00	45.60
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	2.00%	152.00	30.40
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	2.00%	152.00	30.40
404010	COPROCULTIVO.	1	5.00%	45.00	2.25
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	5.00%	449.00	22.45
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	5.00%	42.00	2.10
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	3	5.00%	238.00	35.70
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	20.00%	42.00	8.40
1101026	MONITOREO DE PRESION ARTERIAL 24 HORAS	1	20.00%	409.00	81.80
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	20.00%	32.00	12.80
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	5.00%	42.00	2.10
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	5.00%	32.00	3.20
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	3.00%	42.00	1.26
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	1	3.00%	11.00	0.33
402050	CREATININA	1	3.00%	12.00	0.36
905001	ECOGRAFIA RIÑONES	1	3.00%	62.00	1.86

306001	MEDIDA DE PRESION ARTERIAL	1	3.00%	7.00	0.21
305003	VENOCLISIS	1	3.00%	19.00	0.57
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	2.00%	42.00	0.84
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	5	2.00%	238.00	23.80
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	2.00%	42.00	0.84
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	5	2.00%	238.00	23.80
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	2.00%	32.00	1.28
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	7.00%	21.00	1.47
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	7.00%	10.00	0.70
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	7.00%	77.00	10.78
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	7.00%	42.00	2.94
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	5	7.00%	238.00	83.30
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	4.00%	21.00	0.84
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	4.00%	10.00	0.40
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	2	4.00%	126.00	10.08
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	4.00%	42.00	1.68
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	5	4.00%	238.00	47.60
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	5.50%	21.00	1.16
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	5.50%	10.00	0.55
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	5.50%	77.00	8.47
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	5.50%	42.00	2.31
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	5	5.50%	238.00	65.45
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	7.20%	21.00	3.02
404023	HEMOCULTIVO	2	7.20%	45.00	6.48
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	7.20%	42.00	3.02
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	5	7.20%	238.00	85.68
1117041	PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH-CAPTACION	1	34.00%	103.00	35.02
1117042	PRUEBA DE INHIBICION CON T3 CAPTACION	1	34.00%	103.00	35.02
402149	T4 INDICE DE TIROXINA LIBRE	1	34.00%	29.00	9.86
402162	TRI-IODOTIRONINA T3	1	34.00%	51.00	17.34

Subtotal								**13 820.03**
Medicamentos								
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
21333	SUNITINIB	25mg	TAB		448	100%	10.99	4,923.52
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		24	3.00%	0.01	0.01
04900	MORFINA (CLORHIDRATO)	1mL/20mg	INY		9	3.00%	1.50	0.41
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		672	3.00%	0.78	15.72
37278	METILPREDNISOLONA	500mg	INY		6	5.00%	11.70	3.51
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		5	5.00%	0.01	0.00
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		23	5.00%	6.00	6.90
01522	CAPTOPRIL	25mg	TAB		10	20.00%	0.01	0.02
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	12	5.00%	1.25	0.75
04034	IBUPROFENO	400mg	TAB		42	5.00%	0.08	0.16
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		20	5.00%	0.01	0.01
33552	CLORURO DE SODIO	1L	SOL		2	3.00%	13.30	0.80
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		14	3.00%	0.01	0.01
04677	METAMIZOL SODICO	2mL/1g	INY		5	2.00%	0.10	0.01
02641	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	5	2.00%	0.17	0.02
03113	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000UI/mL	INY	1mL	8	7.00%	33.85	18.96
03570	FILGRASTIM	300ug/mL	INY		4	7.20%	2.35	0.68
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		46	38.00%	6.00	104.88
01522	CAPTOPRIL	25mg	TAB		10	25.00%	0.01	0.03
04381	LEVOTIROXINA SODICA	100ug (0.1mg)	TAB		30	34.00%	0.09	0.91
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	1	37.00%	1.25	0.46
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		30	28.00%	0.01	0.11
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		18	3.00%	0.25	0.14
01255	BISMUTO SUBSALICILATO	87.33 mg/5mL	SUS	120mL	1	11.00%	2.10	0.23
05161	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	8mg	TAB		30	14%	0.39	1.64
Subtotal								**5 079.88**

Total				**18 899.90**

PATOLOGÍA					
	CCRccm + PEMBROLIZUMAB + AXITINIB				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	10	100%	32.00	320.00
1009108	NEFRECTOMIA PARCIAL O TOTAL	1	60%	1 548.00	928.80
702001	BIOPSIAS ESPECIALES: PERCUTANEAS RIÑON HIGADO MEDULA OSEA HUESO	1	20%	234.00	46.80
1107001	BIOPSIA PLEURAL 1 A 3 MUESTRAS	1	10.00%	161.00	16.10
1004003	BIOPSIA DE GAMGLIOS LINFATICOS	1	2.00%	509.00	10.18
702001	BIOPSIAS ESPECIALES: PERCUTANEAS RIÑON HIGADO MEDULA OSEA HUESO	1	4.00%	234.00	9.36
1012411	PUNCION, BIOPSIA DE HUESO	1	2.00%	119.00	2.38
702002	BIOPSIAS MEDIANAS: HIGADO PANCREAS CEREBRO TIROIDES MAMA Y OVARIOS	1	2.00%	77.00	1.54
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	9	100%	21.00	189.00
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS	9	100%	10.00	90.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	9	100%	31.00	279.00
402139	PROTEINAS TOTALES	9	100%	10.00	90.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	9	100%	15.00	135.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	9	100%	23.00	207.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	9	100%	14.00	126.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	9	100%	14.00	126.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPITIDASA (G-GT)	9	100%	49.00	441.00
402009	ALBUMINA DE 12 HORAS	9	100%	13.00	117.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	9	100%	11.00	99.00
402038	CLORO. (CL)	9	100%	16.00	144.00
402087	GLUCOSA	9	100%	12.00	108.00
402132	POTASIO. (K)	9	100%	16.00	144.00

402139	PROTEINAS TOTALES	9	100%	10.00	90.00
402147	SODIO. (NA)	9	100%	16.00	144.00
402050	CREATININA	9	100%	12.00	108.00
402164	UREA	9	100%	12.00	108.00
1117041	PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH-CAPTACION	4	100%	103.00	412.00
1117042	PRUEBA DE INHIBICION CON T3 CAPTACION	4	100%	103.00	412.00
402149	T4 INDICE DE TIROXINA LIBRE	4	100%	29.00	116.00
402162	TRI-IODOTIRONINA T3	4	100%	51.00	204.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	9	100%	11.00	99.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	100%	469.00	1 876.00
810049	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN SIN CONTRASTE	4	100%	170.00	680.00
810058	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS CON CONTRASTE	4	100%	469.00	1 876.00
810059	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS SIN CONTRASTE	4	100%	177.00	708.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	442.00	1 768.00
810063	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX SIN CONTRASTE	4	100%	142.00	568.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	3	29.50%	237.00	209.75
1112008	QUIMIOTERAPIA (CICLOFOSFAMIDA)	8	100%	235.00	1 880.00
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	3.00%	152.00	45.60
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	3.00%	152.00	45.60
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	2.00%	152.00	30.40
809007	ACELERADOR LINEAL CON ELECTRONES	10	2.00%	152.00	30.40
404010	COPROCULTIVO.	1	10.20%	45.00	4.59
1119008	COLONOSCOPIA + DILATACION	1	10.20%	449.00	45.80
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	10.20%	42.00	4.28
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL	3	10.20%	238.00	72.83
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	22.00%	42.00	9.24
1101026	MONITOREO DE PRESION ARTERIAL 24 HORAS	1	22.00%	409.00	89.98
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	22.00%	32.00	14.08
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	5.00%	42.00	2.10
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	5.00%	32.00	3.20
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA	1	3.00%	42.00	1.26

402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA		1	3.00%	11.00	0.33
402050	CREATININA		1	3.00%	12.00	0.36
905001	ECOGRAFIA RIÑONES		1	3.00%	62.00	1.86
306001	MEDIDA DE PRESION ARTERIAL		1	3.00%	7.00	0.21
305003	VENOCLISIS		1	3.00%	19.00	0.57
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA		1	1.00%	42.00	0.42
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL		5	1.00%	238.00	11.90
103001	CONSULTA MEDICA EN EMERGENCIA DIURNA		1	1.00%	42.00	0.42
201001	HOSPITALIZACION CUARTO INDIVIDUAL		5	1.00%	238.00	11.90
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA		2	1.00%	32.00	0.64
1117041	PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH-CAPTACION		1	37.00%	103.00	38.11
1117042	PRUEBA DE INHIBICION CON T3 CAPTACION		1	37.00%	103.00	38.11
402149	T4 INDICE DE TIROXINA LIBRE		1	37.00%	29.00	10.73
402162	TRI-IODOTIRONINA T3		1	37.00%	51.00	18.87
Subtotal						**15 422.70**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1mL	INY	4mL	32	100%	8 585.27	274 728.64
-	AXITINIB	5mg	TAB		730	100%	220.11	160,680.30
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		24	10.00%	0.01	0.03
04900	MORFINA (CLORHIDRATO)	1mL/20mg	INY		9	10.00%	1.50	1.35
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		672	10.00%	0.78	52.42
37278	METILPREDNISOLONA	500mg	INY		6	10.20%	11.70	7.16
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		5	10.20%	0.01	0.01
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		23	10.20%	6.00	14.08
01522	CAPTOPRIL	25mg	TAB		10	22.00%	0.01	0.02
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	12	5.00%	1.25	0.75
04034	IBUPROFENO	400mg	TAB		42	5.00%	0.08	0.16
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		20	5.00%	0.01	0.01

33552	CLORURO DE SODIO	1L	SOL		2	3.00%	13.30	0.80
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		14	3.00%	0.01	0.01
04677	METAMIZOL SODICO	2mL/1g	INY		5	1.00%	0.10	0.01
02641	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	5	1.00%	0.17	0.01
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		46	43.00%	6.00	118.68
01522	CAPTOPRIL	25mg	TAB		10	22.00%	0.01	0.02
04381	LEVOTIROXINA SODICA	100ug (0.1mg)	TAB		30	37.00%	0.09	0.99
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	1	24.00%	1.25	0.30
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		21	22.00%	0.01	0.06
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		18	13.00%	0.25	0.59
01255	BISMUTO SUBSALICILATO	87.33 mg/5mL	SUS	120mL	1	3.00%	2.10	0.06
Subtotal								**435 606.45**
Total								**451 029.14**

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Economista	INS/CETS	Equipo económico
3	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo de gestión
4	Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Cirujana-dentista	INS/CETS	Equipo metodológico
5	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
6	Atilio ROMERO PINEDA	Médico-cirujano	HNERM	Representante de la IPRESS (HNERM)
7	Karina ALIAGA LLERENA	Médico-cirujano	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)
8	María Luisa MERMA POLANCO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
9	Blanca LUQUE CHAUCA	Médico-cirujano	SIS	Representante del Seguro Integral de Salud (SIS)
10	Maribel CASTRO REYES	Médico-cirujano	IAFAS (EsSalud)	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud)

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo económico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Equipo de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Atilio ROMERO PINEDA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Blanca LUQUE CHAUCA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maribel CASTRO REYES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

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

PREGUNTA:

¿Debería usarse pembrolizumab con axitinib para el tratamiento de las personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo?

Población:	Personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo.
Intervención:	Pembrolizumab con axitinib
Comparador:	Sunitinib
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	● Sobrevida global/crítico ● Calidad de vida/crítico ● Eventos adversos serios/crítico ● Eventos adversos de grado 3 a 4/importante
Contexto:	Establecimientos de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los representantes del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - **<u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u>** - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME	Los representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio como ***"existe alternativa"*** por mayoría simple, considerando que la opción terapéutica recomendada dentro del comparador se encuentra disponible en PNUME o sus listas complementarias. Sólo el representante de las IPRESS solicitantes votó por no existe alternativa, considerando que las guías internacionales mencionan como opción terapéutica preferida al pembrolizumab con axitinib.	Ninguna.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - **<u>No sé</u>**	Los representantes del grupo de trabajo de acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico consideraron que los efectos deseables para el desenlace de sobrevida global fueron inciertos debido a una certeza de la evidencia muy baja. Con respecto a los efectos en la calidad de vida, también fue incierto debido a una certeza de evidencia muy baja. Por lo tanto, en la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), los	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de ***"no lo sé"*** (se desconoce).	
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - **Grande** - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé	De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, se evidenció un daño de magnitud grande. La evidencia fue de baja certeza de evidencia. El grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos indeseables son ***"grandes"***.	Ninguna.
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - Alta - Moderada - Baja **- Muy baja** -Ningún estudio incluido	Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global y la calidad de vida obtuvieron una certeza de la evidencia muy baja. En cuanto al desenlace crítico de eventos adversos serios tuvo una certeza de evidencia baja. Según el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo", si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos determina la certeza global de la evidencia. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada ***"muy baja".***	Ninguna.
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 - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía **- No lo sé**	Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos, los efectos indeseables (daños) como grandes y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió por mayoría simple que el balance de efectos entre los beneficios y daños se desconoce ***("no lo sé").***	En la votación, los representantes de IPRESS, RON y IAFAS EsSalud votaron por "no lo sé" al considerar que la certeza de evidencia global es muy baja. Los representantes de SIS y DPCAN votaron por "favorece a la comparación" al considerar que la magnitud de los daños es grande con certeza de evidencia baja. La representante de DIGEMID votó por "probablemente favorece a la comparación".
Nivel de innovación - **TS no innovadora** - TS innovadora	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de ***"tecnología sanitaria no innovadora"***	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo".	
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 decidió por mayoría de votos que **se desconoce *("no lo sé")*** si la tecnología sanitaria evaluada tiene un impacto en la equidad, considerando que no hay estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO.	Los representantes de DIGEMID, SIS y DPCAN votaron por la opción "no lo sé" considerando que no hay estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO. Los representantes de la IAFAS ESSALUD y RON votaron por la opción de probablemente reducida considerando las vías de administración endovenosa más oral de la intervención (pembrolizumab más axitinib) y la vía de administración por vía oral del comparador (sunitinib) que podrían reducir la equidad a los que no tienen acceso geográfico. El representante de la IPRESS consideró que la equidad estaría reducida.
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	La diferencia de costos de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable, de riesgo favorable, y sin tratamiento previo entre pembrolizumab con axitinib vs sunitinib es de S/. 432 129.24, valorándose el uso de recursos como ***"costos extensos"*** por unanimidad.	Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos.
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad*	No se incluyó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de pembrolizumab con axitinib en la	Ninguna.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
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**	población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como ***"ningún estudio incluido"***, por unanimidad.	

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA **No se recomienda el uso**

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por los representantes del Grupo de Trabajo:

"En personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, no se recomienda el uso de pembrolizumab con axitinib como tratamiento de primera línea".

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo fue por unanimidad y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada. Debido a problemas de conectividad, la representante de RON no pudo emitir su voto final para la recomendación, dando un tiempo prudencial de espera y habiendo llamado en reiteradas ocasiones.

b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconoce.	En personas mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo favorable, ECOG 0-2, y sin tratamiento sistémico previo, la magnitud de los beneficios fue desconocida y la magnitud de los daños

		fue grande. El grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido, considerando la certeza de la evidencia muy baja. Es necesario tener en cuenta los eventos adversos serios reportados en el ensayo clínico pivotal: diarrea, elevación de transaminasas hepáticas, injuria renal aguda, neumonitis y tromboembolismo pulmonar. Para la recomendación, se consideró que el juicio emitido para los efectos deseables fue "no lo sé" (desconocidos) y el juicio emitido para los efectos indeseables fue "grande".
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como "muy baja".	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja de la tecnología sanitaria.		