

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 18-2024

Setiembre, 2024

**Nivolumab-Ipilimumab para adultos con
cáncer de riñón de células claras
metastásico, no resecable
quirúrgicamente, de riesgo intermedio o
pobre, sin tratamiento sistémico previo**

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

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 Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-CENTRO).

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

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

Equipo metodológico

Lesly Chávez Rimache. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Jhoselyn Caveró O'Higgins. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

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

Yuani Miriam Román Morillo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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



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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Nivolumab e Ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo. Elaborado por Lesly Chávez Rimache y Jhoselyn Caveró O'Higgins. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, setiembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°18-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	10
I INTRODUCCIÓN	17
I.1 Cuadro clínico	17
I.2 Tecnología sanitaria	19
I.3 Justificación de la evaluación	22
II OBJETIVOS	22
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	22
III.1 Formulación de pregunta PICO	22
III.2 Graduación de los desenlaces	24
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 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad	32
V RESULTADOS	33
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	33
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	33
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	46
V.5 BALANCE DE EFECTOS	46
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	49
V.7 EQUIDAD	49
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	50
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	51
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	52
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	53
VIII CONCLUSIONES	54
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	56
X DECLARACIÓN DE INTERESES	57
XI FINANCIAMIENTO	57
XII REFERENCIAS	58
XIII ANEXOS	68

SIGLAS Y ABREVIATURAS

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



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

MENSAJES CLAVE

- Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-CENTRO) mediante Oficio N° 486-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.
- A nivel mundial, en el 2022, se han producido 434 840 casos nuevos y 155 953 muertes por cáncer de riñón. En el Perú, en el 2022, hubo 2012 casos nuevos y 802 muertes por cáncer de riñón con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5.0 por 100 000 personas y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.9 por 100 000 personas. Considerando estas cifras, el cáncer de riñón ocupa el duodécimo lugar entre los cánceres más frecuentes y el décimo tercer lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes en el Perú.
- La supervivencia global a los 5 años en los pacientes con carcinoma de células renales con componente de células claras es aproximadamente 81%.
- El cáncer de riñón es responsable de 41.1 años de vida saludables perdidos (AVISA) por 100 000 habitantes en el mundo. En el Perú, el tumor maligno de riñón fue responsable de casi 7219 AVISA en el 2019.
- Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G4 que bloquea al receptor 1 de la proteína de la muerte celular programada (PD-1). Esto resulta en una reactivación de los linfocitos T citotóxicos y un aumento de la respuesta inmune antitumoral. Por otro lado, Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea las señales inhibitoras de las células T inducidas por la vía antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), eliminando de esta manera la inhibición de la respuesta inmune. En el Perú, nivolumab e ipilimumab cuentan con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, nivolumab e ipilimumab no forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO fue la siguiente, P: Adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo. I: Nivolumab con Ipilimumab C: Sunitinib; O: Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 y 4.
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de nivolumab e ipilimumab en comparación con sunitinib procedieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, de etiqueta abierta, con un total de 1096 participantes. Para el subgrupo de interés, adultos con carcinoma de células renales claras, avanzado, de riesgo intermedio o

pobre, el total de participantes fue 847, de los cuales, 425 pacientes recibieron nivolumab e ipilimumab y 422 pacientes recibieron sunitinib.

- Nivolumab e ipilimumab en comparación con sunitinib tuvieron efectos deseables desconocidos debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja. De forma similar, tuvieron efectos indeseables desconocidos debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Considerando la metodología de IQWiG, no se determinó la magnitud del efecto. Por lo tanto, el grupo de trabajo, por mayoría, consideró que los beneficios y daños no se conocen y el balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido.
- El grupo de trabajo consideró que no existe una necesidad clínica, que la incorporación de nivolumab e ipilimumab tiene efectos deseables e indeseables desconocidos, por lo que el balance de los efectos deseables e indeseables es desconocido. Adicionalmente, no es una tecnología innovadora, sus costos extensos, la equidad probablemente se reduzca y se desconoce su costo-efectividad.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de nivolumab e ipilimumab en lugar de solo sunitinib como tratamiento en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El carcinoma de células renales representa alrededor del 3% de todos los cánceres, a su vez la mayor incidencia se ha reportado en los países occidentales. En el 2022, a nivel mundial, se han producido 434 840 casos nuevos y 155 953 muertes por cáncer de riñón.

En el Perú, para el 2022, se estimaron unos 2012 casos nuevos y 802 muertes por cáncer de riñón, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5.0 por 100 000 personas y tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.9 por 100 000 personas. Con esto, ocupa el décimo segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el décimo tercer lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuente en el Perú.

La supervivencia global a los 5 años en los pacientes con carcinoma de células renales con componente de células claras es aproximadamente 81%. Además, la estimación de los años de vida saludables perdidos (AVISA) para pacientes con tumor maligno de riñón fue de 7219 (por 1000 habitantes).

La elección del tratamiento para los pacientes con carcinoma de células renales se basa en la presencia de factores de riesgo pronóstico (para esta evaluación se está considerando a los pacientes con riesgo pobre o intermedio) y generalmente son tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular de primera línea como el sunitinib. Actualmente, investigaciones han conducido al desarrollo de inmunoterapias como con nivolumab e ipilimumab para el tratamiento de pacientes con esta condición.

Tecnología sanitaria

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que se une a los receptores de muerte programada-1 (PD-1). El PD-1 se expresa en las células T y amortigua su respuesta inmunitaria al unirse a los ligandos de muerte celular programada 1 (PD-L1) y la célula programada ligando de muerte 2 (PD-L2) en las células presentadora de antígeno. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas por la vía antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), eliminando de esta manera la inhibición de la respuesta inmune. En Perú, el nivolumab e ipilimumab cuentan con registro sanitario (N° BE01028 y N° BE00915, respectivamente) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, nivolumab e ipilimumab no forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-CENTRO) mediante Oficio N° 86-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de nivolumab e ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, 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 nivolumab e ipilimumab.

METODOLOGÍA

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

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de los pacientes con adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Scopus y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 03 de junio de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta la metodología IQWiG. Los umbrales permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes: pequeño, moderado y grande, siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE.

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

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

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

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 10 de junio de 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

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

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 10 de junio de 2024.

Elaboración de la recomendación

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

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo. **I:** Nivolumab e Ipilimumab **C:** Sunitinib; **O:** Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios.

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

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de nivolumab e ipilimumab procede del ECA denominado CHECKMATE 214. Se encontró que los efectos en la mortalidad (efectos deseables) al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto; HR: 0.68 (0.58 a 0.81) (diferencia absoluta de riesgos de -14.1% [IC 95%: -19.7% a -7.7%]). En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib son inciertos (certeza de la evidencia muy baja) lo que impide determinar la magnitud del efecto; RR: 1.40 (1.23 a 1.59) (diferencia absoluta de riesgos de +15.9% [IC 95%: +9.2% a +23.5%]).

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como desconocidos, los daños como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo, por mayoría consideró que el balance de efectos es desconocido.

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

Equidad: No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. Nivolumab e ipilimumab se administran por vía endovenosa hasta por cuatro dosis cada tres semanas en la fase de inducción y luego cada 2-4 semanas en su fase de mantenimiento a diferencia del sunitinib que se administra por vía oral todos los días por cuatro semanas. Esto supondría que los pacientes asistan con mayor frecuencia a su centro de salud para acceder al tratamiento. Además, la frecuencia de monitoreo de eventos adversos puede ser mayor en los pacientes que reciban nivolumab e ipilimumab. Por lo tanto, el grupo de trabajo, en su

mayoría, consideró que el tratamiento en evaluación, nivolumab e ipilimumab, probablemente reduciría la equidad.

Recursos necesarios (costos): Nivolumab e ipilimumab son considerados productos farmacéuticos de alto costo. El estudio de costo reportó que el uso de nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo genera un incremento anual en los costos por paciente de 863,151.78 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que nivolumab e ipilimumab genera costos extensos.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo no se recomienda el uso de nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib.

(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los siete miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos como los daños son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos fueron extensos, es una tecnología no innovadora y probablemente se reduce la equidad en salud. Solo un miembro del grupo de trabajo votó por recomendar la TS en base a que a pesar de tener una muy baja certeza se reducen las muertes.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, la magnitud de los beneficios y daños de brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces.
Tipo de desenlace evaluado	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



PALABRAS CLAVES: Nivolumab, Ipilimumab, Sunitinib, Evaluación de la Tecnología Biomédica.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

A nivel mundial, según GLOBOCAN, se estima que en el 2020 hubo 431 288 casos nuevos de cáncer de riñón con 180 000 muertes (1,2). En el 2022, a nivel mundial, GLOBOCAN reportó 434 840 casos nuevos por cáncer de riñón (277 800 casos en hombres y 157 040 casos en mujeres) y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 4.4 casos por 100 000 habitantes. La mortalidad mundial por cáncer de riñón fue de 155 953 muertes (100 343 hombres y 55 610 mujeres) con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.5 muertes por 100 000 habitantes. En Latinoamérica, hubo 35 927 casos nuevos de cáncer de riñón con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 4.5 casos por 100 000 habitantes (se encuentra en el lugar 14 de todos los cánceres) y se registraron 15 678 muertes por cáncer de riñón con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.8 por 100 000 habitantes (se encuentra en el lugar 15 de todos los cánceres) (2).

En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2010 - 2012), el cáncer de riñón se encuentra en el décimo lugar en incidencia (930 nuevos casos de varones y 491 en mujeres) y el departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha reportado un total de 3663 nuevos casos de cáncer de riñón durante los años 2000 a 2017 (3). En el 2022, GLOBOCAN reportó 2012 casos nuevos por cáncer de riñón (1287 casos en hombres y 725 casos en mujeres) y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5.0 casos por 100 000 habitantes. La mortalidad mundial por cáncer de riñón fue de 802 muertes (508 hombres y 294 mujeres) con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.9 muertes por 100 000 habitantes (2).

Los datos epidemiológicos descritos son de cáncer de riñón en general. A nivel histológico, el carcinoma de células renales representa el 90% de todos los casos de cáncer de riñón, siendo el más frecuente el carcinoma de células renales con componente de células claras (70%), seguido del carcinoma de celulares renales papilar (10-15%) y carcinoma de células renales cromóforo (5%) (4). La supervivencia global a los 5 años en los pacientes con carcinoma de células renales con componente de células claras es aproximadamente 81% (5).

Los factores de riesgo que se han asociado con el cáncer de riñón son la edad, sexo, el tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol, entre otros. Antecedentes médicos como la hipertensión, enfermedades renales crónicas, diabetes mellitus y cálculos renales (1,4,6–8). Además, algunas exposiciones ambientales y ocupacionales como el tricloroetileno y ácido aristolóquico y factores de riesgo genéticos, entre otros (9).

Respecto a la carga de la enfermedad, Safiri et al., (9) reportó que en los pacientes con cáncer de riñón, la tasa global estandarizada por edad para los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial fue de 41.1 (95% IC: 38.7–42.5) por 100 000 personas.

Un estudio reportó que entre 1990 y 2019 (1) hubo un aumento de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial para los hombres (+ 13.1%; en 1990, los AVAD eran 61.96 años por cada 100 000 personas y en el 2019; 70.06 años por cada 100 000 personas) y una caída para las mujeres (– 9.4%; en 1990, los AVAD eran 34.30 años por cada 100 000 personas y en el 2019; 31.08 años por cada 100 000 personas). Esto se observó de forma similar en las seis regiones. La región de las Américas registró el menor aumento de AVAD (+2.1%; en 1990, los AVAD eran 103.09 años por cada 100 000 personas y en el 2019; 105.28 años por cada 100 000 personas) para hombres y en el caso de las mujeres los AVAD se redujeron (– 23,5%; en 1990, los AVAD eran 63.27 años por cada 100 000 personas y en el 2019; 48.39 años por cada 100 000 personas).

En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) a cargo del Ministerio de Salud, realizó el análisis de carga de enfermedad de distintas patologías en el 2016 (10). Dicho informe reportó la estimación de los años de vida saludables perdidos (AVISA), el cual combina el número años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y años vividos con discapacidad (AVD). En pacientes con tumor maligno de riñón, se reportó 7219 AVISA, 6987 AVP y 232 AVD (10).

La elección del tratamiento para los pacientes con carcinoma de células renales claras avanzado se ha basado en factores de riesgo pronóstico, la clasificación más conocida es la del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásicas (IMDC *por sus siglas en ingles*), la cual integra los siguientes seis factores (11):

- Menos de un año desde el momento del diagnóstico hasta la terapia sistémica.
- Estado funcional <80% (Karnofsky)
- Hemoglobina <límite inferior del valor normal (normal: 120 g/l o 12 g/dl).
- Calcio > límite superior del valor normal (normal: 8.5–10.2 mg/dL).
- Neutrófilos > límite superior del valor normal (normal: $2.0-7.0 \times 10^9/L$).
- Plaquetas > límite superior del valor normal (normal: 150 000 a 400 000).

Los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo se consideran de riesgo favorable, los pacientes que no cumplan con uno o dos de estos factores se consideran de riesgo intermedio y aquellos con tres o más factores se consideran de riesgo pobre.

El objetivo del tratamiento en pacientes con carcinoma de células renales con componente de células claras, metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo

intermedio o pobre, cuya enfermedad es incurable, es brindar una terapia segura que maximice la supervivencia y mejore su calidad de vida. A nivel internacional, las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan principalmente el uso de terapias sistémicas como opciones de tratamiento para estos pacientes. Dentro de las terapias sistémicas están los inhibidores de la tirosina quinasa (p.ej. sunitinib) que han sido ampliamente utilizados. Actualmente, nuevas investigaciones han conducido al desarrollo de inmunoterapias combinadas mediante el uso de anticuerpos inhibidores de puntos de control o de la muerte celular programada de los linfocitos (p.ej. nivolumab) y anticuerpos anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) como el ipilimumab, entre otros. Actualmente, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) dispone de sunitinib como opción de tratamiento para los pacientes con esta condición (12).

La presente ETS evaluará la combinación de nivolumab e ipilimumab, dos anticuerpos monoclonales.

I.2 Tecnología sanitaria

Nivolumab u OPDIVO es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que pertenece a la clase de fármacos que se denominan inhibidores de puntos de control inmunitario que se unen a un receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1) con alta especificidad y afinidad, de esta forma bloquea la vía PD-1/PD-L1, inhibiendo la respuesta inmune (13,14).

El nivolumab recibió aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2014, para el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, entre otros (14).

Por otro lado, Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), regulador negativo de las respuestas inmunitarias antitumorales mediadas por células T y bloquea la interacción de CTLA-4 con sus ligandos CD80/CD86. El bloqueo de CTLA-4 incrementa la activación y proliferación de las células T, incluida la activación y la proliferación de células T efectoras infiltrantes del tumor. La inhibición de la señalización de CTLA-4 también puede reducir la función de las células T regulatorias, lo cual puede contribuir a un aumento general de la capacidad de respuesta de las células T, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral (15,16).

El 16 de abril de 2018, la FDA aprobó la combinación de nivolumab e ipilimumab (Opdivo y Yervoy, respectivamente, producidos por Bristol-Myers Squibb) para el tratamiento del

carcinoma de células renales avanzado, no tratado previamente, de riesgo intermedio o pobre (17). Esto se realizó basándose en el ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta CHECKMATE 214 (NCT02231749).

En el Perú, nivolumab e ipilimumab cuentan con registro sanitario vigente a la fecha (N° BE01028 y N° BE00915, respectivamente) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de OPDIVO y YERVOY, respectivamente, y están aprobados para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado con riesgo intermedio o pobre. Ambos medicamentos no están dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según la RM N.º 633-2023-MINSA (12).

La dosis de nivolumab en combinación con ipilimumab aprobado por DIGEMID y declarada en la ficha técnica (13,15) es nivolumab 3 mg/kg más Ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por vía endovenosa hasta por 4 dosis durante 30 minutos. Luego Nivolumab en monoterapia 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años de tratamiento.

Las reacciones adversas inmunomediadas, las cuales pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Según la ficha técnica, se aconseja no reducir la dosis de nivolumab. En caso de reacciones adversas medidas por la respuesta inmune que sean graves (grado 3), se debe suspender su tratamiento y se discontinuará permanentemente por reacciones adversas grado 4, reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, entre otros (13).

Al brindar los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1 es importante identificar y tratar de forma temprana las reacciones adversas medidas por la respuesta inmune. Para ello, se debe detectar los síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de estas reacciones adversas. En caso se sospeche de alguna reacción adversa, se debe realizar análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones (13).

En relación con el ipilimumab, no se aconseja ajustar la dosis de ipilimumab. En términos generales, se debe interrumpir el tratamiento con ipilimumab en caso de que ocurran reacciones adversas severas relacionadas con la respuesta inmune (grado 3). Debe considerarse la interrupción permanente de ipilimumab en casos de reacciones adversas potencialmente mortales mediadas por la respuesta inmune (grado 4), reacciones

recurrentes severas (grado 3) que requieran tratamiento con inmunosupresores sistémicos, reacciones moderadas persistentes (grado 2) o severas (grado 3) que persistan durante 12 semanas o más después de la última dosis de ipilimumab (excluyendo endocrinopatías), o si no se logra reducir la dosis de corticosteroides (15).

Entre las advertencias y precauciones se señalan que tanto el nivolumab como el ipilimumab pueden producir estos eventos adversos mediados por el sistema inmune que pueden llegar a ser severas y fatales como la neumonitis, colitis, hepatitis, hepatotoxicidad, tiroiditis, hipertiroidismo. Además, también puede producir insuficiencia renal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, nefritis, miocarditis, meningitis, uveítis y otros (13,15). A pesar de que estas reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento con estos anticuerpos, también pueden manifestarse después de su discontinuación

Tabla 2. Costo anual por paciente de nivolumab e ipilimumab en el Perú para el cáncer de riñón de células claras de riesgo intermedio o pobre, no resecables quirúrgicamente y sin tratamiento sistémico previo.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
OPDIVO® (Nivolumab) 10mL 10mg/mL inyectable	5449.28	Fase de inducción: Nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas por vía endovenosa hasta por 4 dosis. Fase de mantenimiento: Nivolumab en monoterapia 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.	48	261,565.44
OPDIVO® (Nivolumab) 4mL 10mg/mL inyectable	2179.71	Fase de inducción: Nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas por vía endovenosa hasta por 4 dosis. Fase de mantenimiento: Nivolumab en monoterapia 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.	21	45,773.91
YERVOY® (Ipilimumab) 5mg/mL inyectable	10041.70	Ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por vía endovenosa hasta por 4 dosis.	56	562,335.20

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de nivolumab e ipilimumab aprobado por DIGEMID.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Centro mediante Oficio N° 486-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (18).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de nivolumab con ipilimumab adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, 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 nivolumab e ipilimumab.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

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

Tabla 3. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del IREN Centro

Población	Pacientes adultos con diagnósticos de cáncer de riñón de células claras metastásicas de riesgo intermedio y alto, sin tratamiento sistémico previo.
Intervención	Nivolumab 3 mg/kg más Ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas hasta por 4 dosis. Luego Nivolumab monoterapia de mantenimiento 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 2 años de tratamiento o progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Comparador	Sunitinib
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión • Calidad de vida • Eventos adversos • Sobrevida global

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. Además, se planificó realizar una entrevista con un representante de los pacientes con esta condición. Sin embargo, el paciente había fallecido hace unas semanas previas a la entrevista.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología y el equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En la reunión se decidió especificar la población a pacientes que no eran resecables quirúrgicamente debido a que eran los pacientes con peor pronóstico. En base a la revisión de la literatura y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

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

Población	Adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre*, sin tratamiento sistémico previo.
Intervención	Nivolumab en combinación con ipilimumab, y luego solo nivolumab como monoterapia [†] .
Comparador	Sunitinib [‡] .
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4

* Según el *International Metastatic 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 intermedio (uno o dos factores pronósticos), grupo de alto riesgo (tres a seis factores de pronóstico).

† Según la ficha técnica: Nivolumab 3 mg/kg* más Ipilimumab 1 mg/kg* cada 3 semanas por vía endovenosa hasta por 4 dosis. Luego Nivolumab en monoterapia 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años de tratamiento. El Nivolumab e Ipilimumab se administra por perfusión intravenosa de 30 minutos el mismo día.

‡ Según la ficha técnica: 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 (19). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

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

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

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos grado 3 y 4	Importante

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de nivolumab con ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre y sin tratamiento sistémico previo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Scopus, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 03 de junio de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 03 de

junio de 2024. Asimismo, se realizó una búsqueda a través de la plataforma del clinicaltrials.gov el 03 de junio de 2024.

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

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

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

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, el líder metodológico del equipo, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis

(20) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (21). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (22) y fue revisada por el líder metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

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

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (23).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces,

entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 6**.

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

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

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

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (24). Según esta metodología, la magnitud se evalúa si los resultados son estadísticamente significativos.

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

Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, se medirá la magnitud solo si, además de cumplir con los criterios mencionados anteriormente, el puntaje reportado proviene de un instrumento validado. También se realizará una búsqueda de estudios que informen al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento (**Anexo 1c**). Si se encuentra dicho umbral y es mayor al 15% del rango de la escala de medición, se usará como primer umbral (U1) para distinguir entre una magnitud trivial y pequeña. El segundo umbral (U2), entre pequeña y moderada, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre moderada y grande, se calculará multiplicando U1 por 4.

En caso de no encontrar umbrales de relevancia clínica y si los datos disponibles lo permiten, se transformará la diferencia de los puntajes finales entre los grupos de intervención y control reportados por el estudio en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWiG (24) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

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

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 10 de junio del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de nivolumab e ipilimumab adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSa, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de

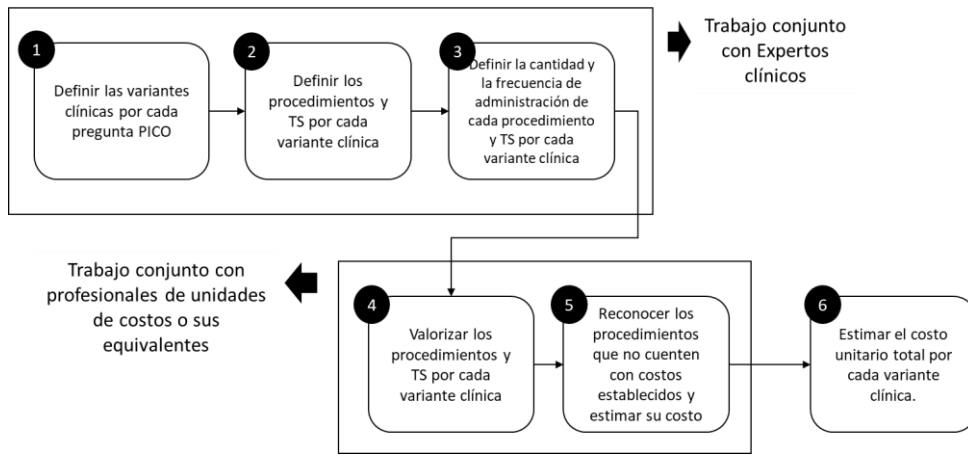
enfermedad existe una prestación no costeadada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeadado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

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

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

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



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de nivolumab e ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

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

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de nivolumab e ipilimumab para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 10 de junio de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda

puede ser consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

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

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD)(25), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de nivolumab e ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2021 (26), del National Comprehensive Cancer Network (NCCN, versión 3) del 2024 (27), de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022 (28) y de la European Association of Urology (EAU) 2023 (29) con el objetivo de determinar si la alternativa actualmente disponibles en PNUME eran considerada opción de tratamiento para los pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de nivolumab e ipilimumab, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias del riñón desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 10 de junio de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 25 de junio de 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS, el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Centro, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Integral de Salud (SIS) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (EsSalud).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo recibe sunitinib.

Las guías de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2021 (26), del National Comprehensive Cancer Network (NCCN, versión 3) del 2024 (27), de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022 (28) y de la European Association of Urology (EAU) 2023 (29) sobre la base de los resultados del ensayo aleatorizado de fase III CHECKMATE 214 (NCT02231749) han recomendado la inmunoterapia combinada de nivolumab con ipilimumab en pacientes con carcinoma de células renales con componente histológico de células claras, avanzado, de riesgo intermedio o pobre, como tratamiento de preferencia a esta combinación de inmunoterapia. Además, consideran al sunitinib como otro régimen de tratamiento recomendado para esta población.

En el Perú, el Documento técnico para el “Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer Renal Metastásico” realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (3) recomienda como régimen estándar la dupleta de inmunoterapia con nivolumab e ipilimumab para pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico de riesgo

intermedio o pobre. Además, recomienda la monoterapia con un inhibidor de tirosina kinasa como el sunitinib.

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

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 1651 artículos procedentes de 5 bases de datos y 86 estudios identificados de la plataforma del clinicaltrials.gov, de los cuales 70 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 70 artículos, 2 de ellos fueron incluidos como cuerpo de evidencia (1 estudio y 1 reporte actualizado del clinicaltrials.gov) por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Este estudio y el reporte del clinicaltrials.gov corresponden a los resultados de un solo ECA fase 3 denominado CHECKMATE 214. El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

CHECKMATE 214

CHECKMATE 214 es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, de etiqueta abierta, multicéntrico que se desarrolló en 175 centros de 28 países (Estados Unidos, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Chequia, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, República de Corea, México, Países Bajos, Polonia, España, Suecia, Taiwán, Turquía y el Reino Unido), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la inducción de nivolumab más ipilimumab seguida de una terapia de mantenimiento con nivolumab en comparación con sunitinib en monoterapia para pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado, no tratados previamente. Este estudio está registrado en el ClinicalTrials.gov (NCT02231749).

El periodo de reclutamiento de los pacientes inició el 16 de octubre de 2014 hasta el 23 de febrero de 2016. Se seleccionaron 1096 pacientes (847 pacientes de riesgo intermedio o pobre y 249 pacientes de riesgo favorable); 1096 pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a nivolumab con ipilimumab o sunitinib (550 frente a 546 participantes por intención de tratar; 425 frente a 422 pacientes de riesgo

intermedio o pobre, y 125 frente a 124 pacientes de riesgo favorable, respectivamente).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1 a 1 al grupo de nivolumab e ipilimumab o al grupo de sunitinib a través de un sistema de respuesta de voz interactiva. La aleatorización fue realizada usando bloques permutados dentro de cada estrato con un tamaño del bloque aleatorio de cuatro y estratificados por puntuación de riesgo según el IMDC (favorable [factores de riesgo], intermedio [1-2 factores de riesgo] y pobre [3 a 6 factores de riesgo]) y según la región geográfica (Estados Unidos, Canadá, Europa y resto del mundo). La asignación y la implementación se gestionaron mediante un sistema interactivo de respuesta de voz. Los pacientes y los investigadores no estaban cegados a la asignación del tratamiento debido a que fue un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta.

El régimen de tratamiento se administró en ciclos de 6 semanas. El grupo de intervención recibió nivolumab (3 mg/kg) e ipilimumab (1 mg/kg), los cuales se administraron por vía intravenosa durante 60 min y 30 min, respectivamente. Esto se brindó cada 3 semanas por cuatro dosis (fase de inducción), seguido de nivolumab (3 mg/kg) cada 2 semanas (fase de mantenimiento). El grupo control recibió sunitinib (50 mg) por vía oral una vez al día durante 4 semanas y 2 semanas de descanso en cada ciclo de 6 semanas. Este tratamiento se brindó hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Además, el estudio refirió que no se permitieron reducciones de dosis en el grupo de nivolumab más ipilimumab, mientras que se permitió un máximo de dos reducciones de dosis en total para sunitinib en incrementos de 12.5 mg por día (de modo que la dosis diaria no sea inferior a 25 mg) según la tolerabilidad y seguridad individual.

El ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214 incluyó a pacientes que tenían 18 años o más con confirmación histológica de carcinoma de células renales con componente de células claras, avanzado o metastásico. Además, los pacientes no tenían tratamiento sistémico previo con la excepción de terapia adyuvante o neoadyuvante previa para el carcinoma de células renales completamente resecable si dicha terapia no incluía un agente dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o a los receptores de VEGF y si la recurrencia ocurrió al menos 6 meses después de la última dosis de terapia adyuvante o neoadyuvante. Otros criterios de inclusión fueron un estado funcional de Karnofsky de al menos el 70% y una enfermedad medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1.

Se excluyeron a los pacientes si tenían metástasis en el sistema nervioso central o enfermedad autoinmune activa o uso de glucocorticoides dentro de los 14 días posteriores a la asignación al grupo o inmunosupresores. Además, se excluyeron a los pacientes si tenían tratamiento sistémico previo con VEGF o terapia dirigida al receptor de VEGF (incluidos, sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib y bevacizumab). Además, se excluyeron si tenían tratamiento previo con un anticuerpo anti-muerte programada (PD)-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o antiantígeno de linfocitos T citotóxico 4 (CTLA-4), o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de las células T o a las vías de los puntos de control. Además, se excluyeron pacientes con cualquiera de los siguientes resultados de pruebas de laboratorio se consideraron no elegibles: recuento de glóbulos blancos de menos de 2000 células/mm³, recuento de neutrófilos de menos de 1500 células/mm³, plaquetas de menos de 100000/mm³, aspartato aminotransferasa más de 3 veces el límite superior normal, bilirrubina total más de 1.5 veces el límite superior normal, creatinina sérica superior a 1.5 veces el límite superior normal o aclaramiento de creatinina inferior a 40 mL/min.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión y la sobrevida global entre pacientes de riesgo intermedio y alto. Los criterios de valoración secundarios fueron la sobrevida general, sobrevida libre de progresión, las tasas de respuestas objetivas y la incidencia de eventos adversos en todos los pacientes tratados (incluido los pacientes con riesgo favorable). Los criterios de valoración exploratorio fueron la calidad de vida relacionada con la salud.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos grado 3 y 4 y eventos adversos serios. No se consideró lo presentado en calidad de vida. Esto debido a que el estudio realizó este análisis de forma exploratoria y porque no brindaron resultados de los promedios con sus desviaciones estándares de la puntuación de calidad de vida en cada grupo de estudio al final del seguimiento.

La sobrevida global se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte. Los eventos adversos (serios y de grado 3 y 4) se monitorearon durante todo el ensayo y se clasificaron de acuerdo con los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE versión 4.0). Estos eventos adversos se evaluaron continuamente en visitas cuando se les administró el tratamiento a los pacientes, visitas de seguimiento rutinario y durante el seguimiento de la sobrevida global. Esto se informó desde la primera dosis hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento.

Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos.

	CHECKMATE-214
Registro	NCT02231749
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III
Lugar / periodo de enrolamiento	<p>Multicéntrico (175 centros en 28 países: Estados Unidos, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Chequia, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, República de Corea, México, Países Bajos, Polonia, España, Suecia, Taiwán, Turquía y el Reino Unido)</p> <p>Enrolamiento → desde octubre de 2014 hasta febrero 2016 se inscribieron 1390.</p>
Participantes	<p>Total de pacientes aleatorizados: n=1096 Para el subgrupo de interés (riesgo intermedio y pobre): 847.</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultos con confirmación histológica de CCR con componente de células claras, avanzado o metastásico. ▪ Sin tratamiento sistémico previo para el CCR con la siguiente excepción: terapia adyuvante o neoadyuvante previa para el CCR completamente resecable si dicha terapia no incluía un agente dirigido al VEGF o a los receptores de VEGF y si la recurrencia ocurrió al menos 6 meses después de la última dosis de terapia adyuvante o neoadyuvante. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metástasis en el sistema nervioso central o enfermedad autoinmune y uso de glucocorticoides o inmunosupresores. ▪ Tratamiento sistémico previo con VEGF o terapia dirigida al receptor de VEGF (incluidos, sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib y bevacizumab) ▪ Tratamiento previo con un anticuerpo anti-muerte programada (PD)-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o antiantígeno de linfocitos T citotóxico 4 (CTLA-4), o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de las células T o a las vías de los puntos de control <p><u>Grupo Nivolumab e Ipilimumab n=425:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 62 [26-85] años • Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino: 111/425 (26%) ▪ Masculino: 314/425 (74%) • Riesgo pronóstico IMDC: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intermedio: 334/425 (79%) ▪ Pobre: 91/425 (21%)

	CHECKMATE-214
	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrectomía previa: 341/425 (80%) • Radioterapia previa: 52/425 (12%) • Región geográfica: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estados Unidos: 112/425 (26%) ▪ Canadá y Europa: 148/425 (35%) ▪ Otros países: 165/425 (39%) • Sitios de metástasis más comunes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmón: 294/425 (69%) ▪ Hueso: 95/425 (22%) ▪ Hígado: 88/425 (21%) ▪ Nódulos linfáticos: 190/425 (45%) <p><u>Grupo comparador con Sunitinib n=422:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 61 [21-85] • Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino: 121/422 (29%) ▪ Masculino: 301/422 (71%) • Riesgo pronóstico IMDC: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intermedio: 333/422 (79%) ▪ Pobre: 89/422 (21%) • Nefrectomía previa: 319/422 (76%) • Radioterapia previa: 52/422 (12%) • Región geográfica: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estados Unidos: 111/422 (26%) ▪ Canadá y Europa: 146/422 (35%) ▪ Otros países: 165/422 (39%) • Sitios de metástasis más comunes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmón: 296/422 (70%) ▪ Hueso: 97/422 (23%) ▪ Hígado: 89/422 (21%) ▪ Nódulos linfáticos: 216/422 (51%)
Intervención	• Nivolumab 3mg/kg vía endovenosa durante 60 minutos e ipilimumab 1 mg/kg vía endovenosa durante 30 minutos cada 3 semanas por 4 dosis. Luego monoterapia con nivolumab 3mg/kg cada dos semanas.
Comparador	• Sunitinib 50 mg vía oral 1 vez al día por cuatro semanas de cada ciclo de seis semanas.
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (5 años) • Eventos adversos serios (30 días posteriores al final del tratamiento)
Financiamiento	Bristol-Myers Squibb

Abreviaturas empleadas: **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **CCR:** Carcinoma de células renales; **VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular; **IMDC:** International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

El ECA CHECKMATE 214 realizó su primer análisis en agosto del 2017 y se detuvo de forma temprana por aparente beneficio de nivolumab + Ipilimumab (34). Posterior a ello, se realizaron cuatro análisis adicionales (30, 35-37).

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

La calidad metodológica se evaluó mediante los criterios de GRADE y la evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

En relación con la sobrevida global, se consideró la evidencia de la última evaluación del ECA CHECKMATE 214 de Motzer et al., 2022 (30) en su fase de extensión, en la cual la certeza de la evidencia fue muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo y evidencia indirecta. En relación con el riesgo de sesgo, el ensayo clínico aleatorizado fase III era etiqueta abierta y no se empleó un placebo; por lo que tanto los pacientes, el personal y los investigadores conocían el tratamiento asignado a cada grupo de estudio lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención hayan podido recibir cuidados adicionales. Además, el ensayo clínico terminó de forma temprana debido a aparente beneficio tras un análisis interino y que condujo a la modificación del protocolo, permitiendo que los pacientes del grupo de sunitinib recibieran el nivolumab con ipilimumab (fase de extensión cruzada) (31,32). En esta última evaluación (30) aún no se había completado la cantidad total de muertes esperadas (83%) para poder alcanzar una potencia estadística adecuada. Además, no se realizó una penalización del valor p por la multiplicidad de análisis (se realizó un total de 5 análisis y de los cuales, 3 no fueron planificados). En relación con la evidencia indirecta, el estudio refiere que incluyó pacientes que habían recibido un procedimiento quirúrgico previo como la nefrectomía, esto pudo conllevar a pronósticos diferentes respecto a la población. Estudios previos refieren que los pacientes que no se someten a una nefrectomía citorreductora inicial generalmente tienen un mal pronóstico. Esto debido a que al reducir el volumen de la carga tumoral podría conducir a mejores resultados y la disfunción inmunológica presente en el carcinoma de células renales metastásico podría mitigarse mediante la extirpación del tumor primario (33,38). Además, el estudio incluyó a algunos participantes con enfermedad localizada avanzada.

En relación con los eventos adversos serios, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión. En relación con el riesgo de sesgo, el ensayo clínico aleatorizado fase III era etiqueta abierta por lo que tanto los pacientes, el personal y los investigadores conocían el tratamiento asignado a cada grupo de estudio lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de

intervención hayan podido recibir cuidados adicionales. Además, el ensayo clínico publicó de forma temprana los resultados positivos debido a un análisis interino que condujo a la modificación del protocolo, permitiendo que los pacientes del grupo de sunitinib recibieran el nivolumab con ipilimumab (fase de extensión cruzada). Por otro lado, en ninguno de los estudios publicado se reportó la incidencia de eventos adversos serios pese a que estuvo preespecificado en su protocolo. En relación con la evidencia indirecta, el estudio refiere que incluyó pacientes que habían recibido un procedimiento quirúrgico previo como la nefrectomía, esto pudo conllevar a pronósticos diferentes respecto a la población. Además, el estudio incluyó a algunos participantes con enfermedad localizada avanzada. Además, no se presentaron resultados de eventos adversos serios para los pacientes con riesgo intermedio y pobre, sino que se consideró a toda la población (incluidos pacientes con riesgo favorable). Por último, en relación con la imprecisión, el intervalo de confianza cruzó el umbral de 0.75 por lo que se disminuyó un nivel de certeza de evidencia.

En relación con los eventos adversos grados 3 y 4, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo y un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta. En relación con el riesgo de sesgo, el ensayo clínico aleatorizado fase III era etiqueta abierta por lo que tanto los pacientes, el personal y los investigadores conocían el tratamiento asignado a cada grupo de estudio lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención hayan podido recibir cuidados adicionales. Además, el ensayo clínico publicó de forma temprana los resultados positivos debido a un análisis interino que condujo a la modificación del protocolo, permitiendo que los pacientes del grupo de sunitinib recibieran el nivolumab con ipilimumab (fase de extensión cruzada), esto podría afectar nuestra confianza en la estimación final ya que no se brinda detalle de si hubo un periodo de descanso del medicamento anterior. En relación con la evidencia indirecta, el estudio refiere que incluyó pacientes que habían recibido un procedimiento quirúrgico previo como la nefrectomía, esto pudo conllevar a pronósticos diferentes respecto a la población. Además, el estudio incluyó a algunos participantes con enfermedad localizada avanzada. Además, no se presentaron resultados de eventos adversos serios para los pacientes con riesgo intermedio y pobre, sino que se consideró a toda la población (incluidos pacientes con riesgo favorable).

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

D. Principales resultados

Motzer et al., 2018 (34) realizaron la primera publicación de este ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta CHECKMATE 214 y presentaron los resultados del primer análisis de los datos que se realizó en agosto de 2017. Ellos reportaron que la tasa de supervivencia global en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab fue 75% (n=319/425) y la probabilidad de supervivencia global en el grupo que recibió sunitinib fue 60% (n=253/422); HR: 0.63 (IC99%: 0.44 a 0.89)

Este primer análisis se consideró como el final. La recomendación del comité de seguimiento de datos el 6 de septiembre de 2016 fue detener el ensayo por la superioridad de la supervivencia general con nivolumab más ipilimumab versus sunitinib según el umbral predefinido de significación estadística. Sin embargo, no se había alcanzado el número de eventos requerido según el cálculo de su tamaño de muestra (639 eventos). Hasta ese momento se había producido 326 eventos que representan el 51% del total de eventos esperados. A pesar de esto, se consideró a este primer análisis como el final y producto de esto, en noviembre de 2017, se realizó una enmienda del protocolo en el que se realizó tres modificaciones: los sujetos elegibles al tratamiento con sunitinib podían recibir nivolumab combinado con terapia con ipilimumab en una fase de extensión cruzada. Otros cambios fueron cambiar a una dosis fija de nivolumab 240 mg cada 2 semanas si actualmente están recibiendo nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas y suspender el tratamiento de nivolumab después de 2 años incluso en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Motzer et al., 2019 (35) presentaron resultados con una mediana de seguimiento de 32.4 meses y reportaron que la incidencia de mortalidad en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab fue 43% (n=182/425) y la incidencia de mortalidad en el grupo que recibió sunitinib fue 54% (n=227/422); HR: 0.66 (IC95%: 0.54 a 0.80).

Motzer et al., 2020 (36) presentaron resultados con un tiempo de seguimiento de 42 meses y reportaron que la probabilidad de supervivencia global en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab fue 52% (n=221/425) y la probabilidad de supervivencia global en el grupo que recibió sunitinib fue 39% (n=165/422); HR: 0.66 (IC95%: 0.55 a 0.80).

Albiges et al., 2020 (37) presentaron resultados con un tiempo de seguimiento de 4 años y reportaron que la probabilidad de supervivencia global en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab fue 50% (n=212/425) y la probabilidad de supervivencia global en el grupo que recibió sunitinib fue 35.8% (n=151/422); HR: 0.65 (IC95%: 0.54 a 0.78).

Motzer et al., 2022 (30) realizaron un último análisis en el que se habían producido el 83% del total (n=533/639) de muertes esperadas. El bloqueo de la base de datos para este análisis fue el 24 de febrero de 2021 con un seguimiento mínimo de 5 años (mediana de seguimiento de 67.7 meses). Ellos reportaron que la probabilidad de sobrevida global a los 5 años en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab fue 43% y la probabilidad de sobrevida global en el grupo que recibió sunitinib fue 31% (HR: 0.68; IC95%: 0.58 a 0.81).

1. **Sobrevida global a 5 años**

Para este desenlace, se consideró la evidencia con el mayor periodo de seguimiento reportado del estudio CHECKMATE 214 que fue a los 5 años (30). En los pacientes con riesgo intermedio o pobre, la mediana de la SG del grupo de nivolumab e ipilimumab fue 47 meses (IC95%: 35.4 a 57.4) y en el grupo de sunitinib fue 26.6 meses (IC95%: 22.1 a 33.5). Además, la probabilidad de sobrevida global a los 5 años en el grupo que recibió nivolumab e ipilimumab fue del 43% (n=183/425) y en el grupo que recibió sunitinib; 31% (n=131/422). El estudio no reportó las incidencias de mortalidad, el grupo metodológico lo calculó a partir de las proporciones de sobrevida en cada grupo, la incidencia de mortalidad en el grupo que recibió nivolumab e ipilimumab fue del 57% (n=242/425) y en el grupo que recibió sunitinib; 69% (n=291/422); HR: 0.68 (IC95%: 0.58 a 0.81). La diferencia absoluta de la mortalidad entre el grupo que recibió nivolumab e ipilimumab y sunitinib fue de -14.1% con IC 95%: -19.7% a -7.7%.

En relación con la sobrevida global, la certeza de la evidencia fue muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo y evidencia indirecta.

2. **Eventos adversos grado 3 y 4 a los 5 años:**

La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue 68.2% (373/547) en quienes recibieron nivolumab e ipilimumab y 77.9% (417/535) en quienes recibieron sunitinib (30). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 0.87 (IC 95%: 0.81 a 0.94) y la diferencia de riesgos absolutos fue de -10.1% (IC 95%: -14.8% a -4.7%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, esto debido a que se penalizó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo y un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta.

3. **Eventos adversos serios con un seguimiento aproximado de 31 meses**

Para este desenlace, se tomó en cuenta los datos reportados en el portal Clinicaltrial.gov(39) en los que se presentan los eventos adversos para toda la población independientemente del subgrupo (incluido los pacientes con riesgo favorable) hasta junio de 2017 con un tiempo de seguimiento aproximado de 31 meses.

La incidencia de eventos adversos serios fue 55.8% (305/547) en quienes recibieron nivolumab e ipilimumab y 39.8% (213/535) en quienes recibieron sunitinib. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.40 (IC 95 %: 1.23 a 1.59) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +15.9% (IC 95%: +9.2% a +23.5%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, esto debido a que se penalizó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo y un nivel de certeza de evidencia por imprecisión y evidencia indirecta.

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

Población: Adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo. Intervención: Nivolumab + Ipilimumab Comparador: Sunitinib Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global a los 5 años: ECA CHECKMATE-214 reportado en Motzer et al. (2022) ➤ Eventos adversos serios a 30 días después de finalizado el tratamiento: ECA CHECKMATE-214 reportado en Clinical Trial NCT02231749. ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: ECA CHECKMATE-214 reportado en Motzer et al. (2022) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Nivolumab con Ipilimumab	Comparación: Sunitinib	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global [mortalidad global] (aproximadamente a los 5 años)	CRÍTICO	1 ECA fase III, subgrupo de pacientes con riesgo intermedio o pobre, según el IMDC. (n=847)	(n=425) Porcentaje de sobrevida: 183/425 (43%) Incidencia de mortalidad: 242/425 (56.9%)	(n=422) Porcentaje de sobrevida: 131/422 (31%) Incidencia de mortalidad: 291/422 (69%)	HR: 0.68 (0.58 a 0.81)	141 menos por 1000 (de 197 menos a 77 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Los efectos en la mortalidad al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, son inciertos.
Eventos adversos grado 3 y 4 a los 5 años de seguimiento (a 30 días después de finalizado el tratamiento)	IMPORTANT E	1 ECA fase III Población total del estudio (n=1082)	373/547 (68.2%)	417/535 (77.9%)	RR: 0.87 (0.81 a 0.94) (*)	101 menos por 1000 (de 148 menos a 47 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	Los efectos en los eventos adversos grado 3 y 4 al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, son inciertos.
Eventos adversos serios con un seguimiento aproximado de 321 meses (a 30 días después de finalizado el tratamiento)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=1082)	305/547 (55.8%)	213/535 (39.8%)	RR: 1.40 (1.23 a 1.59) (*) La inversa: 0.71 (0.63 a 0.81)	159 más por 1000 (de 92 más a 235 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	Los efectos en los eventos adversos serios al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, son inciertos.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; RR: Razón de Riesgo;
 *Calculado por el equipo metodológico del CETS
 **Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- a. Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo debido a que el estudio tuvo un riesgo de sesgo alto por ser un estudio de etiqueta abierta, tanto los pacientes, el personal del estudio y los evaluadores del desenlace (investigadores) conocían la asignación del tratamiento (lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes hayan podido recibir cuidados adicionales debido a que se refirió que los pacientes recibieron terapia subsecuentes como inmunoterapia, terapia dirigida u otros). Además, se publicaron de forma temprana los resultados positivos debido a un análisis interino que condujo a la modificación del protocolo, permitiendo que los pacientes del grupo de sunitinib recibieran el nivolumab con ipilimumab. En relación a eventos adverso serios, estos resultados no fueron presentados en los estudios pese a que estuvo preespecificado en su protocolo.
- b. Se decide disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta que ya se incluyeron a pacientes que habían recibido una nefrectomía previa lo que pudo conllevar a diferentes pronósticos respecto a la población de la PICO.
- c. Se decide disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que no se brindaron estimados solo para pacientes con riesgo intermedio y pobre, sino que se consideró a toda la población (incluidos pacientes con riesgo favorable). Además, se incluyeron a pacientes que habían recibido una nefrectomía previa lo que pudo conllevar a diferentes pronósticos respecto a la población de la PICO.
- d. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.75.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

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

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Se realizaron las comunicaciones con el paciente con la condición según el contacto brindado por el especialista. Sin embargo, no se pudo contactar al paciente debido a que había fallecido hace unas semanas.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para los pacientes. No se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo). En ese sentido se optó por ampliar la selección de estudios a adultos con cáncer de riñón de células claras metastásico, considerando que se podría esperar preferencias similares. Sin embargo, no se encontró evidencia.

Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (17). Para identificar las diferencias mínimas importantes de los desenlaces cuantitativos reportados por los pacientes (desenlace de calidad de vida) se realizó una búsqueda sistemática de estudios que hayan determinado estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. No se hallaron estudios que reportaran dicho umbral de relevancia clínica.

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son:

- Para desenlaces dicotómicos

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

- Para desenlaces numéricos no reportados por el paciente

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

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

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab e ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, presentado en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (17) y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 11**).

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

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (5 años) [CRÍTICO]	HR: 0.68 (0.58 a 0.81) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .
Eventos adversos serios (a 30 días después de finalizado el tratamiento) [CRÍTICO]	RR: 1.40 (1.23 a 1.59) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, el efecto en la supervivencia global (mortalidad) de nivolumab e ipilimumab en comparación con sunitinib, a los 5 años de seguimiento, tiene una certeza de la evidencia muy baja por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. No se encontró evidencia para calidad de vida. Por lo tanto, cuatro miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran desconocidos. Por otro lado, tres instituciones refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran moderados porque se redujo la mortalidad de forma importante pese a que la certeza de la evidencia era muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos beneficiosos desconocidos.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, el efecto de los daños (eventos adversos severos) de nivolumab e ipilimumab en comparación con sunitinib, a los 31 meses de seguimiento, tienen una certeza de la evidencia muy baja por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. Por lo tanto, cuatro miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos indeseables eran desconocidos. Por otro lado, tres miembros del grupo de trabajo consideraron que los efectos indeseables eran pequeños pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos indeseables desconocidos.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios y los daños fueron catalogados como desconocidos y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Cinco miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance entre los efectos deseables e indeseables “se desconoce”, mientras que un miembro del grupo de trabajo consideró que el balance “probablemente favorece a la intervención”.

Finalmente, por mayoría simple, el balance de efectos deseables e indeseables se desconoce.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo valoró si la magnitud del beneficio del uso de nivolumab e ipilimumab en los desenlaces relevantes para adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre y sin tratamiento sistémico previo, y que dichos beneficios estén basados en evidencia con certeza al menos moderada. Tomando en cuenta que la magnitud de los efectos deseables es incierta y con una certeza de la evidencia muy baja, el grupo de trabajo determinó que nivolumab e ipilimumab es una tecnología sanitaria no innovadora.

V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaron el impacto del uso de nivolumab e ipilimumab en la equidad en salud para los adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo.

Por otro lado, la vía de administración de nivolumab e ipilimumab difiere de la vía de administración de sunitinib, la inmunoterapia combinada de nivolumab e ipilimumab se administra por vía endovenosa y sunitinib por vía oral. Por lo tanto, los pacientes deben movilizarse con más frecuencia a sus centros de salud, programar sus citas y esperar a recibir el tratamiento con nivolumab e ipilimumab. Esto podría conducir a que haya más inconvenientes de seguimiento de los pacientes y disminuir a la adherencia al tratamiento. Además, es posible que debido a la vigilancia de los eventos adversos

relacionados a la inmunoterapia los pacientes tengan que asistir con mayor frecuencia a los centros de salud.

Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador?

Cinco de los siete miembros del grupo de trabajo consideraron que la implementación de nivolumab e ipilimumab probablemente reduzca la equidad en salud. Esto debido la administración de nivolumab e ipilimumab es por vía endovenosa a diferencia de la administración con sunitinib que se brinda por vía oral lo que conllevaría a que los pacientes tengan que ir a su centro de salud de forma continua para poder acceder a este tratamiento. Sin embargo, un miembro del grupo de trabajo consideró que probablemente no haya ningún impacto debido a que pacientes de condiciones económicas bajas podrían acceder a este tratamiento con nivolumab e ipilimumab y tendrían la oportunidad de recibir inmunoterapia como lo hacen pacientes con otras patologías. Otro miembro del grupo de trabajo consideró que la equidad estaría aumentada debido a que el uso de nivolumab e ipilimumab reduce la mortalidad y esto sería un beneficio para los pacientes con esta condición.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon 2 variantes clínicas según localización de la metástasis (**Anexo 5**). Se calculó los costos de cada una de las variantes siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 12. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo.

Variante clínica		Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer riñón de células claras con metástasis ósea (CCRccm óseo) + SUNITINIB	IREN CENTRO	10,436.91	15,612.85	26,049.75
Cáncer riñón de células claras con otras metástasis (CCRccm otras) + SUNITITNIB	IREN CENTRO	10,520.94	15,585.28	26,106.22

Cáncer riñón de células claras con metástasis ósea (CCRccm óseo) + NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	IREN CENTRO	19,463.35	869,711.29	889,174.64
Cáncer riñón de células claras con otras metástasis (CCRccm otras) NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	IREN CENTRO	19,547.38	869,710.61	889,257.99

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

Tabla 13. Diferencia de costos entre nivolumab e ipilimumab

Variante Clínica		Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	Diferencia (S/)
Cáncer riñón de células claras con metástasis ósea (CCRccm óseo)	IREN CENTRO	26,049.75	889,174.64	863,124.88
Cáncer riñón de células claras con otras metástasis (CCRccm otras)	IREN CENTRO	26,106.22	889,257.99	863,151.78

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras con metástasis ósea, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo entre sunitinib vs nivolumab + ipilimumab es de S/. 863,124.88. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras con otras metástasis, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo entre sunitinib vs nivolumab + ipilimumab es de S/. 863,151.78.

En este sentido los resultados del análisis de costos reportaron que el uso de nivolumab e ipilimumab adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, genera un incremento en los costos por paciente, al año, de **863,124.88 soles** más, considerando los precios mínimos de cada esquema de tratamiento reportados hasta junio de 2024 en el catálogo de precios CATPREC. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que el uso de nivolumab e ipilimumab generaba **costos extensos**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda no arrojó estudios de costo-efectividad sobre el uso de nivolumab e ipilimumab en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico.

El Grupo de trabajo consideró que no hay estudios incluidos para valorar este criterio.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 15**.

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

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

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, no recomendamos el uso de nivolumab e ipilimumab como tratamiento de primera línea.

(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los siete miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos como los daños son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos fueron extensos, es una tecnología no innovadora y probablemente se reduce la equidad en salud. Uno de los miembros del grupo de trabajo recomendó la TS debido a que redujo la mortalidad pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja.

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, la magnitud de los beneficios y daños de brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces.

Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.

VIII CONCLUSIONES

- En el Perú, en el 2022, hubo 2012 casos nuevos y 802 muertes por cáncer de riñón con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5.0 por 100 000 personas y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.9 por 100 000 personas. Considerando estas cifras, el cáncer de riñón ocupa el duodécimo lugar entre los cánceres más frecuentes y el décimo tercer lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes en el Perú.
- El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que se une a los receptores de muerte programada-1 (PD-1). El PD-1 se expresa en las células T y amortigua su respuesta inmunitaria al unirse a los ligandos de muerte celular programada 1 (PD-L1) y la célula programada ligando de muerte 2 (PD-L2) en las células presentadora de antígeno. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea las señales inhibitoras de las células T inducidas por la vía antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), eliminando de esta manera la inhibición de la respuesta inmune.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar nivolumab e ipilimumab, en comparación con sunitinib, como tratamiento en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- A nivel mundial, el cáncer de riñón es responsable de 41.1 años de vida saludables perdidos (AVISA). En el Perú, el tumor maligno de riñón fue responsable de casi 7219 AVISA en el 2019.
- No existe necesidad clínica dado que la alternativa (sunitinib) actualmente se encuentra disponible en el PNUME.

- Se identificó un ECA (CHECKMATE 214) que evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab e ipilimumab, en comparación con sunitinib, como tratamiento para adultos con carcinoma de células renales avanzado, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo.
- Los efectos deseables al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib son inciertos (certeza de la evidencia muy baja) lo que impide determinar la magnitud del efecto. En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib son inciertos (certeza de la evidencia muy baja) lo que impide determinar la magnitud del efecto. Con los resultados de dicho estudio y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWiG, la magnitud global de los efectos deseables e indeseables **se desconocen**. Dado que la certeza global de la evidencia fue **muy baja**, se concluyó que el balance de efectos **se desconoce**. Así también, nivolumab e ipilimumab fue calificada como **TS no innovadora**.
- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de nivolumab e ipilimumab en la equidad en salud, pero la administración de nivolumab e ipilimumab se da por vía endovenosa a comparación del sunitinib que se da por vía oral. Esto supondría que los pacientes asistan con mayor frecuencia a su centro de salud para acceder al tratamiento. Además, la frecuencia de monitoreo de eventos adversos puede ser mayor en los pacientes con nivolumab e ipilimumab. Por lo tanto, el uso de nivolumab e ipilimumab **probablemente reduzca la equidad**.
- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib en adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo genera un incremento anual en los costos por pacientes de 863,151.78 soles, valorándose el uso de nivolumab e ipilimumab como **costos extensos**.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que **ningún estudio había sido incluido**.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de RON	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Jorge Alonso ZEGARRA CÁRDENAS	Médico especialista, IPRESS solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Javier SOSA CABEZAS	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Sherly FIGUEROA MATURRANO	Representante de IAFAS SIS Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maribel CASTRO REYES	Representante de IAFAS EsSalud Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Janet LOAYZA FERNANDEZ	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.



X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

XI FINANCIAMIENTO

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

XII REFERENCIAS

1. Jani C, Abdallah N, Mouchati C, Jani R, Sharma R, Bhatt P, et al. Trends of kidney cancer burden from 1990 to 2019 in European Union 15 + countries and World Health Organization regions. *Sci Rep.* 26 de diciembre de 2022;12(1):22368.
2. Cancer Today [Internet]. [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento Técnico Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer Renal Metastásico. Resolución Jefatural N.º 336-2020-J/INEN [Internet]. [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/inen/normas-legales/1439745-336-2020-j-inen>
4. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol.* 1 de noviembre de 2022;82(5):529-42.
5. An J, Packiam VT, Chennamadhavuni A, Richards J, Jain J, Mott SL, et al. Patient Characteristics and Survival Outcomes of Non-Metastatic, Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 10 de enero de 2022;11:786307.
6. Graff RE, Wilson KM, Sanchez A, Chang SL, McDermott DF, Choueiri TK, et al. Obesity in Relation to Renal Cell Carcinoma Incidence and Survival in Three Prospective Studies. *Eur Urol.* septiembre de 2022;82(3):247-51.
7. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol.* enero de 2018;28(1):62-79.
8. Huang J, Leung DKW, Chan EOT, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome. *Eur Urol Focus.* enero de 2022;8(1):200-9.
9. Safiri S, Kolahi AA, Mansournia MA, Almasi-Hashiani A, Ashrafi-Asgarabad A, Sullman MJM, et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017. *Sci Rep.* 17 de agosto de 2020;10(1):13862.
10. CDC MINSa. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2016 [Internet]. 2018 [citado 24 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276778-carga-de-enfermedad-en-el-peru-estimacion-de-los-anos-de-vida-saludables-perdidos-2016>
11. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* febrero de 2013;14(2):141-8.

12. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME). Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA [Internet]. [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
13. DIGEMID [Internet]. [citado 5 de julio de 2024]. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ficha Técnica de Producto Biológico. Nivolumab. 2024. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01028_V01.pdf
14. Rendon A, Rayi A. Nivolumab. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567801/>
15. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ficha Técnica de Producto Biológico. Ipilimumab. 2024 [Internet]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00915_V02.pdf
16. Saad P, Kasi A. Ipilimumab. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557795/>
17. FDA approves nivolumab plus ipilimumab combination for intermediate or poor-risk advanced renal cell carcinoma. FDA [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 4 de julio de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-combination-intermediate-or-poor-risk-advanced-renal-cell>
18. Ministerio de Salud. MINSA. Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA [Internet]. [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
19. 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.
20. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria. 2018;21(1).
21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
22. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):401-6.
23. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic

- reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* 2020 Mar;119:126-135. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.014>. Epub 2019 Nov 9.
24. Care I for Q and E in H. IQWiG Methods Resources [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2013 [citado 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315832/>
 25. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBC Compare: University of Washington; 2023 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>].
 26. Renal Cell Carcinoma | ESMO [Internet]. [citado 3 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/clinical-practice-guidelines-renal-cell-carcinoma/update-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>
 27. NCCN [Internet]. [citado 3 de julio de 2024]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>
 28. Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Emamekhoo H, Hauke RJ, et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* septiembre de 2022;40(25):2957-95.
 29. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [citado 3 de julio de 2024]. EAU Guidelines on RCC - DISEASE MANAGEMENT - Uroweb. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma/chapter/disease-management>
 30. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 1 de junio de 2022;128(11):2085-97.
 31. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, Burns KEA, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA.* 2 de noviembre de 2005;294(17):2203-9.
 32. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA.* 24 de marzo de 2010;303(12):1180-7.
 33. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial. *Eur Urol.* marzo de 2022;81(3):266-71.
 34. Motzer Robert J., Tannir Nizar M., McDermott David F., Arén Frontera Osvaldo, Melichar Bohuslav, Choueiri Toni K., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 de abril de 2018;378(14):1277-90.
 35. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for

- advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* octubre de 2019;20(10):1370-85.
36. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer.* julio de 2020;8(2):e000891.
 37. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079.
 38. Renner A, Samtani S, Marín A, Burotto M. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma? *J Kidney Cancer VHL.* 2019;6(1):1-7.
 39. Clinicaltrials.gov | Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 4 de julio de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02231749?cond=NCT02231749&rank=1>
 40. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2017;28:v621-2.
 41. Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm MO, Rini BI, Mekan S, et al. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2018;36(6_suppl):686-686.
 42. Ltd BPG. 33rd Annual Meeting & Pre-Conference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2018): Washington, D.C., USA. 7-11 November 2018. *J Immunother Cancer.* 1 de noviembre de 2018;6(Suppl 1):114.
 43. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Wien, 28. September - 2. Oktober 2018: Abstracts. *Oncol Res Treat.* 28 de septiembre de 2018;41(Suppl. 4):1-358.
 44. McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK, et al. Treatment-free interval (TFI) following discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 214 analysis. *Ann Oncol.* 1 de octubre de 2018;29:viii309.
 45. Rini BI, Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, Grimm MO, Porta C, et al. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in

- patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214. *Ann Oncol.* 1 de octubre de 2018;29:viii309-10.
46. Cella D, GrÃ¼nwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2018;36(15_suppl):3073-3073.
 47. Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncologist.* 2019;24(3):366-71.
 48. Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: Analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;50(1):12-9.
 49. Sánchez CP, Alves D, Gooden KM, May J, Malcolm B, Du EX, et al. PCN26 QUANTIFYING THE RELATIVE CLINICAL VALUE OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB VS. SUNITINIB IN FIRST-LINE ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH THE NUMBER NEEDED TO TREAT AND NUMBER NEEDED TO HARM IN SPAIN AND PORTUGAL. *Value Health.* 1 de noviembre de 2019;22:S440.
 50. Shao N, Wan F, Zhu Y, Ye D. Conditional Survival in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 30 de agosto de 2019;25:6518-22.
 51. Albiges L, Tannir N, Burotto M, McDermott DF, Plimack ER, Barthélémy P, et al. 711P Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2020;31:S559-60.
 52. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, Hammers HJ, Aren OR, Plimack ER, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2020;38(6_suppl):609-609.
 53. Abstractband für die Virtuelle Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 09.–11. Oktober 2020: Abstracts. *Oncol Res Treat.* 5 de octubre de 2020;43(Suppl. 4):1-292.
 54. Choueiri TK, Stwalley B, Huo S, May JR, Malcolm B, Nickel K, et al. 717P Comparison of long-term survival and cost-effectiveness (CE) of first-line (1L) treatment options in advanced renal cell carcinoma (aRCC) with intermediate or poor (I/P) prognostic risk. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2020;31:S563-4.
 55. Cella D, Escudier B, Saggi SS, Blum S, Ejzykowicz F, Ivanescu C. 714P Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal

- cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2020;31:S562.
56. Tannir NM, Motzer RJ, Albiges L, Plimack ER, George S, Powles T, et al. Patterns of progression in patients treated with nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) versus sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2021;39(6_suppl):313-313.
57. Regan MM, Jegede OA, Mantia CM, Powles T, Werner L, Motzer RJ, et al. Treatment-free Survival after Immune Checkpoint Inhibitor Therapy versus Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: 42-Month Results of the CheckMate 214 Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de diciembre de 2021;27(24):6687-95.
58. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, George S, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) for first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma (sRCC) in the phase 3 CheckMate 214 trial with extended 5-year minimum follow-up. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2022;40(6_suppl):352-352.
59. George DJ, Spigel DR, Gordan LN, Kochuparambil ST, Molina AM, Yorio J, et al. Safety and efficacy of first-line nivolumab plus ipilimumab alternating with nivolumab monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: the non-randomised, open-label, phase IIIb/IV CheckMate 920 trial. *BMJ Open.* 14 de septiembre de 2022;12(9):e058396.
60. Çakar E, Oniangue-Ndza C, Schneider RP, Klijn SL, Vogl UM, Rothermundt C, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab for the First-Line Treatment of Intermediate/Poor-Risk Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Switzerland. *PharmacoEconomics - Open.* 2023;7(4):567-77.
61. Khanal R, Oli S, Rajak K, Halder A, Hufdhi R, Bhandari B, et al. Abstract 18533: Exploring the Rising Incidence of Myocarditis and Other Cardiovascular Adverse Events of Nivolumab and Ipilimumab: Analysis of FDA Adverse Event Reporting System Database. *Circulation.* 7 de noviembre de 2023;148(Suppl_1):A18533-A18533.
62. Tucci M, Mandarà M, Giuliani J, Durante E, Buttigliero C, Turco F, et al. Treatment options in first-line metastatic renal carcinoma: A meta-analysis of 2556 patients treated with immune checkpoint inhibitors-based combinations in randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev [Internet].* 1 de junio de 2024 [citado 20 de junio de 2024];127. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(24\)00073-2/abstract](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(24)00073-2/abstract)
63. 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.
64. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. 661P Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line

- nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2021;32:S685-7.
65. Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): Long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol.* febrero de 2024;42(4_suppl):363-363.
 66. Albiges L, Tannir N, Burotto M, McDermott DF, Plimack ER, Barthélémy P, et al. 711P Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. *Ann Oncol.* 1 de septiembre de 2020;31:S559-60.
 67. Geynisman DM, Du EX, Yang X, Sendhil SR, Tejo VD, Betts KA, et al. Temporal Trends of Adverse Events and Costs of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Future Oncol.* 1 de marzo de 2022;18(10):1219-34.
 68. 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.
 69. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, et al. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. *Eur Urol.* abril de 2020;77(4):449-53.
 70. Hahn AW, Hale P, Maughan BL, Haaland B, Agarwal N. Optimal First-Line Treatment of Metastatic Renal-Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Kidney Cancer.* 1 de enero de 2018;2(2):115-21.
 71. Lyu C, Li W, Liu S, Gao S, Zhang H, Hao L, et al. Systematic Review on the Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibition in Renal Cell Carcinoma. *Future Oncol.* 4 de mayo de 2018;14(21):2207-21.
 72. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* septiembre de 2018;74(3):309-21.
 73. Hale P, Hahn AW, Rathi N, Pal SK, Haaland B, Agarwal N. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. *J Geriatr Oncol.* enero de 2019;10(1):149-54.
 74. Huang Y, Fan H, Li N, Du J. Risk of immune-related pneumonitis for PD1/PD-L1 inhibitors: Systematic review and network meta-analysis. *Cancer Med.* 2019;8(5):2664-74.
 75. 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.* 1 de noviembre de 2019;2(6):708-15.
 76. 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.
77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Shpilsky J, Catalano PJ, McDermott DF. First-Line Immunotherapy Combinations in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Kidney Cancer*. 2021;5(3):153-63.
 82. Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, et al. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 1 de octubre de 2021;4(5):755-65.
 83. Somekawa K, Horita N, Kaneko A, Tagami Y, Fukuda N, Matsumoto H, et al. Adverse events induced by nivolumab and ipilimumab combination regimens. *Ther Adv Med Oncol*. 1 de enero de 2022;14:17588359211058393.
 84. 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.
 85. Cattrini C, Messina C, Airoidi C, Buti S, Roviello G, Mennitto A, et al. Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Ther Adv Urol*. 2021;13:17562872211053189.
 86. 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*. 1 de diciembre de 2021;80(6):712-23.
 87. 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 Cll*. febrero de 2021;70(2):265-73.
 88. 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.
89. Quhal F, Mori K, Remzi M, Fajkovic H, Shariat SF, Schmidinger M. Adverse events of systemic immune-based combination therapies in the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Curr Opin Urol.* 1 de julio de 2021;31(4):332-9.
90. Kim CM, Lee JB, Shin SJ, Ahn JB, Lee M, Kim HS. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: a meta-analysis and meta-regression. *ESMO Open.* 1 de octubre de 2022;7(5):100577.
91. Lombardi P, Filetti M, Falcone R, Di Bidino R, Iacovelli R, Ciccarese C, et al. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 1 de mayo de 2022;106:102377.
92. Zhang S, Xu X, Chen J, Zhang Z, Liu F. Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol.* 2022;2022:5430525.
93. 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.
94. Qu H, Mu Z, Wang K, Hu B. A Network Meta-Analysis of the Differences in Effectiveness and Safety between Nivolumab and Targeted Drug Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Oncol.* 2022;2022:5805289.
95. 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.
96. 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.
97. Feng YN, Xie GY, Xiao L, Mo DC, Huang JF, Luo PH, et al. Severe and fatal adverse events of immune checkpoint inhibitor combination therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol [Internet].* 19 de junio de 2023 [citado 20 de junio de 2024];14. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1196793/full>
98. 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.* 1 de junio de 2023;72(6):1355-64.



99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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 Cll.* 30 de enero de 2024;73(2):38.

XIII ANEXOS**ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA****Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados**

Base de datos	MEDLINE		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	27 de mayo de 2024		
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta el 27 de mayo de 2024		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[TIAB] OR "Carcinomas, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Carcinoma*"[TIAB] OR "Renal Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Renal"[TIAB] OR "Renal Cell Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Cancer, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Cancer*"[TIAB] OR "Renal Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Adenocarcinoma Of Kidney*"[TIAB] OR "Kidney, Adenocarcinoma Of"[TIAB] OR "Hypernephroid Carcinoma*"[TIAB] OR "Hypernephroma*"[TIAB] OR "Papillary Renal Cell Carcinoma"[TIAB] OR "Collecting Duct Carcinoma*"[TIAB] OR "Grawitz Tumor"[TIAB] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh] OR "Kidney Neoplasm*"[TIAB] OR "Renal Neoplasm*"[TIAB] OR "Cancer of Kidney"[TIAB] OR "Kidney Cancer*"[TIAB] OR "Renal Cancer*"[TIAB] OR "Cancer of the Kidney"[TIAB]))	107,532
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR surrogate*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*"[TIAB] OR relation*[TIAB]) AND ("Overall Surviv*"[TIAB] OR "OS"[TIAB] OR "quality of life"[TIAB])	185,244
Desenlace	3	("Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Progression Free Survival"[TIAB] OR PFS [TIAB] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[TIAB] OR "DFS"[TIAB])	189,169
Final	4	#1 AND #2 AND #3	893

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[TIAB] OR "Carcinomas, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Carcinoma*"[TIAB] OR "Renal Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Renal"[TIAB] OR "Renal Cell Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Cancer, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Cancer*"[TIAB] OR "Renal Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Adenocarcinoma Of Kidney*"[TIAB] OR "Kidney, Adenocarcinoma Of"[TIAB] OR "Hypernephroid Carcinoma*"[TIAB] OR "Hypernephroma*"[TIAB] OR "Papillary Renal Cell Carcinoma"[TIAB] OR "Collecting Duct Carcinoma*"[TIAB] OR "Grawitz Tumor"[TIAB] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh] OR "Kidney Neoplasm*"[TIAB] OR "Renal Neoplasm*"[TIAB] OR "Cancer of Kidney"[TIAB] OR "Kidney Cancer*"[TIAB] OR "Renal Cancer*"[TIAB] OR "Cancer of the Kidney"[TIAB]))	107,532
Intervención	2	((("Nivolumab"[Mesh] OR "Nivolumab"[TIAB] OR "Opdivo"[TIAB]) AND ("Ipilimumab"[Mesh] OR "Ipilimumab"[TIAB] OR "Yervoy"[TIAB])) OR ("nivolumab plus ipilimumab"[TIAB]))	3,596
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms])))	1,845,284
Revisión sistemática (RS)	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[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])))	598,885
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	142
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	63

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('carcinoma, renal cell'/exp OR 'carcinoma, renal cell':ti,ab OR 'carcinomas, renal cell':ti,ab OR 'renal cell carcinoma*':ti,ab OR 'renal carcinoma*':ti,ab OR 'carcinoma, renal':ti,ab OR 'renal cell adenocarcinoma*':ti,ab OR 'cancer, renal cell':ti,ab OR 'renal cell cancer*':ti,ab OR 'renal adenocarcinoma*':ti,ab OR 'adenocarcinoma of kidney*':ti,ab OR 'kidney, adenocarcinoma of':ti,ab OR 'hypernephroid carcinoma*':ti,ab OR hypernephroma*':ti,ab OR 'papillary renal cell carcinoma':ti,ab OR 'collecting duct carcinoma*':ti,ab OR 'grawitz tumor':ti,ab OR 'kidney neoplasms'/exp OR 'kidney neoplasm*':ti,ab OR 'renal neoplasm*':ti,ab OR 'cancer of kidney':ti,ab OR 'kidney cancer*':ti,ab OR 'renal cancer*':ti,ab OR 'cancer of the kidney':ti,ab)	195,423
Intervención	2	(('nivolumab'/exp OR nivolumab:ti,ab OR opdivo:ti,ab) AND ('ipilimumab'/exp OR ipilimumab:ti,ab OR yervoy:ti,ab) OR 'nivolumab plus ipilimumab':ti,ab)	19,430
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) AND 'human'/de))	2,842,435
Revisión sistemática (RS)	4	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	846,613
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	556
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	466

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Scopus	
Plataforma		Scopus	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	TITLE-ABS("Carcinoma, Renal Cell") OR TITLE-ABS("Carcinomas, Renal Cell") OR TITLE-ABS("Renal Cell Carcinoma*") OR TITLE-ABS("Renal Carcinoma*") OR TITLE-ABS("Carcinoma, Renal") OR TITLE-ABS("Renal Cell Adenocarcinoma*") OR TITLE-ABS("Cancer, Renal Cell") OR TITLE-ABS("Renal Cell Cancer*") OR TITLE-ABS("Renal Adenocarcinoma*") OR TITLE-ABS("Adenocarcinoma Of Kidney*") OR TITLE-ABS("Kidney, Adenocarcinoma Of") OR TITLE-ABS("Hypernephroid Carcinoma*") OR TITLE-ABS("Hypernephroma*") OR TITLE-ABS("Papillary Renal Cell Carcinoma") OR TITLE-ABS("Collecting Duct Carcinoma*") OR TITLE-ABS("Grawitz Tumor") OR TITLE-ABS("Kidney Neoplasm*") OR TITLE-ABS("Renal Neoplasm*") OR TITLE-ABS("Cancer of Kidney") OR TITLE-ABS("Kidney Cancer*") OR TITLE-ABS("Renal Cancer*") OR TITLE-ABS("Cancer of the Kidney")	74,325
Intervención	2	((TITLE-ABS(Nivolumab) OR TITLE-ABS(Opdivo)) AND (TITLE-ABS(Ipilimumab) OR TITLE-ABS(Yervoy))) OR (TITLE-ABS("nivolumab plus ipilimumab"))))	3,060
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	TITLE-ABS("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS("randomized") OR TITLE-ABS("placebo") OR TITLE-ABS("clinical trials as topic") OR TITLE-ABS("randomly") OR TITLE-ABS("trial") OR TITLE-ABS("Random*")	4,064,368
Revisión sistemática (RS)	4	(TITLE-ABS("Meta-Analysis as Topic") OR TITLE-ABS("meta analy*") OR TITLE-ABS("metaanaly*") OR TITLE-ABS("Meta-Analysis") OR TITLE-ABS("Systematic Review") OR TITLE-ABS("Systematic Reviews as Topic") OR TITLE-ABS("systematic review*") OR TITLE-ABS("systematic overview*") OR TITLE-ABS("Review Literature as Topic") OR TITLE-ABS("cochrane") OR TITLE-ABS("embase") OR TITLE-ABS("psychlit") OR TITLE-ABS("psyclit") OR TITLE-ABS("psychinfo") OR TITLE-ABS("psycinfo") OR TITLE-ABS("cinahl") OR TITLE-ABS("cinhal") OR TITLE-ABS("science citation index") OR TITLE-ABS("bids") OR TITLE-ABS("cancerlit") OR TITLE-ABS("reference list*") OR TITLE-ABS("bibliograph*") OR TITLE-ABS("hand-search*") OR TITLE-ABS("relevant journals") OR TITLE-ABS("manual search*") OR TITLE-ABS("selection criteria") OR TITLE-ABS("data extraction") AND TITLE-ABS("Review"))	524,267
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	266
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	42

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	2685
		#2 ("Carcinoma, Renal Cell"):ti,ab,kw	
		#3 ("Renal Cell Adenocarcinoma"):ti,ab,kw	
		#4 ("Renal Cell Cancer"):ti,ab,kw	
		#5 ("Adenocarcinoma Of Kidney"):ti,ab,kw	
		#6 ("Kidney Neoplasm"):ti,ab,kw	
		#7 ("Renal Neoplasm"):ti,ab,kw	
		#8 ("Cancer of Kidney"):ti,ab,kw	
		#9 ("Kidney Cancer"):ti,ab,kw	
		#10 ("Renal Cancer"):ti,ab,kw	
		#11 ("Cancer of the Kidney"):ti,ab,kw	
		#12 MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	
Intervención	2	#13 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	1370
		#14 (Nivolumab):ti,ab,kw	
		#15 ("Opdivo"):ti,ab,kw	
		#16 MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	
		#17 (Ipilimumab):ti,ab,kw	
		#18 ("Yervoy"):ti,ab,kw	
Final	3	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND ((#13 OR #14 OR #15) AND (#16 OR #17 OR #18))	115

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	((("Carcinoma de Células Renales" OR "Adenocarcinoma de Células Renales" OR "Carcinoma Hipernefroide" OR "Carcinoma Renal" OR "Hipernefoma" OR "Tumor de Grawitz") AND (("Nivolumab" OR "Opdivo") AND ("Ipilimumab" OR "Yervoy"))))	1

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		03 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 03 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[TIAB] OR "Carcinomas, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Carcinoma*"[TIAB] OR "Renal Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Renal"[TIAB] OR "Renal Cell Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Cancer, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Cancer*"[TIAB] OR "Renal Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Adenocarcinoma Of Kidney*"[TIAB] OR "Kidney, Adenocarcinoma Of"[TIAB] OR "Hypernephroid Carcinoma*"[TIAB] OR "Hypernephroma*"[TIAB] OR "Papillary Renal Cell Carcinoma"[TIAB] OR "Collecting Duct Carcinoma*"[TIAB] OR "Grawitz Tumor"[TIAB] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh] OR "Kidney Neoplasm*"[TIAB] OR "Renal Neoplasm*"[TIAB] OR "Cancer of Kidney"[TIAB] OR "Kidney Cancer*"[TIAB] OR "Renal Cancer*"[TIAB] OR "Cancer of the Kidney"[TIAB])	107,532
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*"[Text Word] OR "minimal important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important difference*"[Text Word] OR "minimally clinically important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically significant difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important improvement"[Text Word] OR "clinically important difference*"[Text Word])	8,483
Final	3	#1 AND #2	15



		"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])))	598,885
Final	4	#1 AND #2 AND #3	323

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[TIAB] OR "Carcinomas, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Carcinoma*"[TIAB] OR "Renal Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Renal"[TIAB] OR "Renal Cell Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Cancer, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Cancer*"[TIAB] OR "Renal Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Adenocarcinoma Of Kidney*"[TIAB] OR "Kidney, Adenocarcinoma Of"[TIAB] OR "Hypernephroid Carcinoma*"[TIAB] OR "Hypernephroma*"[TIAB] OR "Papillary Renal Cell Carcinoma"[TIAB] OR "Collecting Duct Carcinoma*"[TIAB] OR "Grawitz Tumor"[TIAB] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh] OR "Kidney Neoplasm*"[TIAB] OR "Renal Neoplasm*"[TIAB] OR "Cancer of Kidney"[TIAB] OR "Kidney Cancer*"[TIAB] OR "Renal Cancer*"[TIAB] OR "Cancer of the Kidney"[TIAB])	107,532
Intervención	2	((("Nivolumab"[Mesh] OR "Nivolumab"[TIAB] OR "Opdivo"[TIAB]) AND ("Ipilimumab"[Mesh] OR "Ipilimumab"[TIAB] OR "Yervoy"[TIAB])) OR ("nivolumab plus ipilimumab"[TIAB]))	3,596
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	273,111
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR	1,183,653



		<p>("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]</p>	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Nivolumab	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Nivolumab	0
EVID@EASEY	NIVOLUMAB AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_kidney_renal_pelvis_ureter_cancer") AND evideasy_perguntas:("custoslocais_evidenciaslocais"))	3
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Nivolumab	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Nivolumab	0
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Nivolumab	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Nivolumab	0

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de junio de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[TIAB] OR "Carcinomas, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Carcinoma*"[TIAB] OR "Renal Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Renal"[TIAB] OR "Renal Cell Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Cancer, Renal Cell"[TIAB] OR "Renal Cell Cancer*"[TIAB] OR "Renal Adenocarcinoma*"[TIAB] OR "Adenocarcinoma Of Kidney*"[TIAB] OR "Kidney, Adenocarcinoma Of"[TIAB] OR "Hypernephroid Carcinoma*"[TIAB] OR "Hypernephroma*"[TIAB] OR "Papillary Renal Cell Carcinoma"[TIAB] OR "Collecting Duct Carcinoma*"[TIAB] OR "Grawitz Tumor"[TIAB] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh] OR "Kidney Neoplasm*"[TIAB] OR "Renal Neoplasm*"[TIAB] OR "Cancer of Kidney"[TIAB] OR "Kidney Cancer*"[TIAB] OR "Renal Cancer*"[TIAB] OR "Cancer of the Kidney"[TIAB])	107,532
Intervención	2	((("Nivolumab"[Mesh] OR "Nivolumab"[TIAB] OR "Opdivo"[TIAB]) AND ("Ipilimumab"[Mesh] OR "Ipilimumab"[TIAB] OR "Yervoy"[TIAB])) OR ("nivolumab plus ipilimumab"[TIAB]))	3,596
Equidad	3	(((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp] OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab]) OR ("residential environment*"[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab]) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ("mortgage debt*"[tiab] AND ("mortgage debt*"[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1]) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp] OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR	2,390,088

	<p>(<i>"Xenophobia"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social Discrimination"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Race Relations"</i>[Mesh]) OR (<i>"Ethnicity"</i>[Mesh]) OR (<i>"Racial Groups"</i>[Mesh]) OR (<i>"Refugees"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>minorit*</i>[tiab]) OR (<i>"migration background"</i>[tiab]) OR (<i>racial</i>[tiab]) OR (<i>racism</i>[tiab]) OR (<i>ethnology</i>[tiab]) OR (<i>race</i>[tiab]) OR (<i>ethnic*</i>[tiab]) OR (<i>non-English</i>[tiab] OR <i>"non english"</i>[tiab]) OR (<i>"language other than"</i>[tiab]) OR (<i>latino*</i>[tiab]) OR (<i>latina*</i>[tiab]) OR (<i>hispanic*</i>[tiab]) OR (<i>whites</i>[tiab]) OR (<i>caucasian*</i>[tiab]) OR (<i>non-white</i>[tiab] OR <i>"non white"</i>[tiab]) OR (<i>aboriginal</i>[tiab]) OR (<i>"first nation"</i>[tiab]) OR (<i>indigenous</i>[tiab]) OR (<i>"english as a second language"</i>[tiab]) OR (<i>"foreign language"</i>[tiab]) OR (<i>"South American People"</i>[Mesh]) OR (<i>"Caribbean People"</i>[Mesh]) OR (<i>"Central American People"</i>[Mesh])) OR (((<i>"Occupations"</i>[Mesh:NoExp] OR (<i>"Unemployment"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>occupations</i>[tiab]) OR (<i>unemployment</i>[tiab])) OR (((((((((((<i>"Gender Identity"</i>[Mesh] OR (<i>"Women's Health"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"gender differences"</i>[tiab]) OR (<i>"sex disparit*</i>[tiab] OR (<i>"sex difference"</i>[tiab])) OR (<i>"gender identity"</i>[tiab]) OR (<i>"sex role"</i>[tiab]) OR (<i>"woman role"</i>[tiab] OR <i>"women role"</i>[tiab]) OR (<i>"man role"</i>[tiab] OR <i>"men role"</i>[tiab]) OR (<i>"gender role"</i>[tiab]) OR (<i>servicewomen</i>[tiab]) OR (<i>"Sex factors"</i>[Mesh:NoExp])) OR (((((((<i>"Educational status"</i>[Mesh] OR (<i>"Education"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>Schooling</i>[tiab]) OR (<i>"educational status"</i>[tiab]) OR (<i>"education level"</i>[tiab:~2] OR <i>"educational level"</i>[tiab:~2] OR <i>"education levels"</i>[tiab:~2] OR <i>"educational levels"</i>[tiab:~2])) OR (<i>"higher educated"</i>[tiab:~0] OR <i>"better educated"</i>[tiab:~0] OR <i>"worse educated"</i>[tiab:~0] OR <i>"less educated"</i>[tiab:~0])) OR (<i>"higher level of education"</i>[tiab:~0] OR <i>"better level of education"</i>[tiab:~0] OR <i>"worse level of education"</i>[tiab:~0] OR <i>"less level of education"</i>[tiab:~0])) OR ((<i>"Religion"</i>[Mesh:NoExp] OR (<i>religi*</i>[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((<i>"Social determinants of Health"</i>[Mesh:NoExp] OR (<i>"Psychosocial Deprivation"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Sociological Factors"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Working Poor"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Hierarchy, Social"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>disparit*</i>[tiab]) OR (<i>inequalit*</i>[tiab]) OR (<i>inequit*</i>[tiab]) OR (<i>equity</i>[tiab]) OR (<i>deprivation</i>[tiab]) OR (<i>gini</i>[tiab]) OR (<i>"concentration index"</i>[tiab]) OR (<i>"Socioeconomic Factors"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social Welfare"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social Class"</i>[Mesh]) OR (<i>"Poverty"</i>[Mesh]) OR (<i>"Income"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social class"</i>[tiab]) OR (<i>"social determinants"</i>[tiab]) OR (<i>"social status"</i>[tiab]) OR (<i>"social position"</i>[tiab]) OR (<i>"social background"</i>[tiab]) OR (<i>"social circumstance"</i>[tiab]) OR (<i>socio-economic</i>[tiab]) OR (<i>socioeconomic</i>[tiab]) OR (<i>sociodemographic</i>[tiab]) OR (<i>socio-demographic</i>[tiab]) OR (<i>SES</i>[tiab]) OR (<i>disadvantaged</i>[tiab]) OR (<i>impoverished</i>[tiab]) OR (<i>poverty</i>[tiab]) OR (<i>"economic level"</i>[tiab]) OR (<i>"assets index"</i>[tiab]) OR (<i>income*</i>[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((<i>"Social Stigma"</i>[Mesh:NoExp] OR (<i>"social capital"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social Control, Informal"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social Support"</i>[Mesh]) OR (<i>"Social Environment"</i>[Mesh]) OR (<i>"Trust"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social conditions"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social isolation"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Social marginalization"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"Anomie"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"social participation"</i>[Mesh:NoExp]) OR (<i>"social exclusion"</i>[tiab]) OR (<i>"social capital"</i>[tiab:~0] OR <i>"social cohesion"</i>[tiab:~0] OR <i>"social cohesiveness"</i>[tiab:~0] OR <i>"social cohesive"</i>[tiab:~0] OR <i>"social organization"</i>[tiab:~0] OR <i>"social</i></p>	
--	---	--

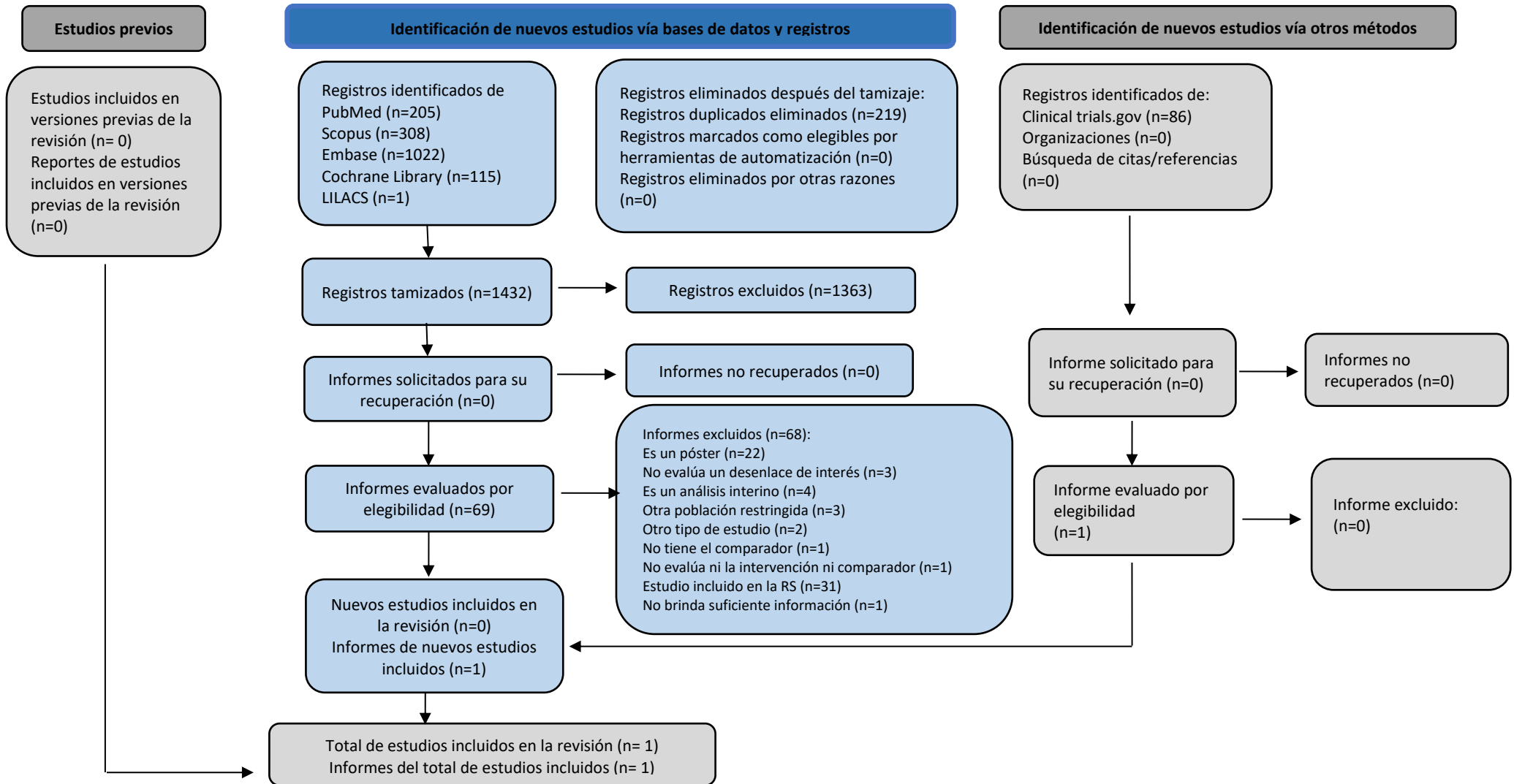
		<p>organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))</p>	
Latinoamérica y el Caribe	4	<p>(("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint</p>	1,183,653

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

Estrategia de búsqueda en EVID@EASY

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

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



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Escudier et al. 2017(40)	Es un póster y no un artículo científico.
2	Tannir et al. 2018 (41)	Es un póster y no un artículo científico.
3	George S. et al. 2018 (42)	Es un póster y no un artículo científico.
4	Grunwald V. et al. 2018 (43)	Es un póster y no un artículo científico.
5	McDermott DF. et al. 2018 (44)	Evalúa otro desenlace no priorizado.
6	Rini BI. et al. 2018 (45)	Es un póster y no un artículo científico.
7	Cella et al. 2018 (46)	Es un póster y no un artículo científico.
8	Reinhorn, D. et al. 2019(47)	Es un estudio de costoefectividad.
9	Tomita, Y. et al. 2019 (48)	Es un estudio en una población restringida.
10	Polanco Sánchez, C. et al. 2019(49)	Es un póster y es un estudio en una población restringida.
11	Shao N et al. 2019(50)	Evalúa otro desenlace no priorizado.
12	Albiges L. 2020(51)	Es un póster y no un artículo científico.
13	Tannir, N.M. et al. 2020(52)	Es un póster y no un artículo científico.
14	Grimm, M.-O. et al.2020(53)	Es un póster y no un artículo científico.
15	Choueiri, T.K. et al. 2020(54)	Es un póster y no un artículo científico.
16	Cella et al. 2020 (55)	Es un póster y no un artículo científico. Evalúa un desenlace no priorizado.
17	Tannir, N.M. 2021(56)	Es un póster y no un artículo científico. Evalúa un desenlace no priorizado.
18	Motzer et al. 2020(36)	Es un análisis interino del ECA de CheckMate 214.
19	Regan MM et al.2021(57)	Es un póster y no un artículo científico.
20	Tannir, N.M. 2022(58)	Es un póster y no un artículo científico.
21	George DJ et al. 2022(59)	No tiene el comparador.
22	Çakar, E. et al. 2023(60)	Es un estudio de costoefectividad.
23	Khanal, R. et al. 2023(61)	Es un póster y no un artículo científico.
24	Tucci, M. et al. 2024(62)	No brinda un estimado global. Incluye solo el estudio incluido en esta ETS.



N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
25	Abidoeye, O. et al. 2024(63)	Es un póster y no un artículo científico.
26	Motzer RJ et al. 2021(64)	Es un póster y no un artículo científico.
27	Tannir et al. 2024(65)	Es un póster y no un artículo científico.
28	Albiges L et al. 2022(33)	Es una población restringida, solo considera pacientes con tumor primario evaluable.
29	Albiges, L. et al. 2020(66)	Es un póster y no un artículo científico.
30	Geynisman, D.M. et al. 2022(67)	Es un análisis anterior de los eventos adversos grado 3 y 4.
31	Motzer et al. 2018(34)	Es un análisis interino del ECA de CheckMate 214.
32	Motzer et al. 2019(35)	Es un análisis interino del ECA de CheckMate 214.
33	Cella, D. 2020 (68)	Es un póster y no un artículo científico.
34	Escudier et al. 2020(69)	Es un análisis interino del ECA de CheckMate 214.
35	Cella et al. 2019	Evalúa el desenlace de calidad de vida, pero no permite estimar diferencia de medias estandarizadas (no brinda ni las medias de calidad de vida al final de la evaluación por cada grupo de estudio ni las desviaciones estándar) por lo que no se podría considerar como evidencia para calidad de vida en esta evaluación de tecnología en salud.

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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Hahn, A.W. et al. 2018(70)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
2	Lyu, C. et al. 2018(71)	No evalúa ni la intervención ni el comparador.
3	Wallis CJD et al. 2018(72)	Incluye información solo de la publicación de Scudier et al. 2017 en su abstract.
4	Hale P et al. 2019(73)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
5	Huang, Y. et al.2019(74)	Evalúa un desenlace no priorizado.
6	Hahn, A.W. et al. 2019(75)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
7	Elaidi R et al. 2020(76)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
8	Monteiro FSM et al. 2020(77)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
9	Cao G et al. 2020(78)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
10	Hofmann F et al. 2020(79)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
11	Mo, D.-C. et al. 2021(80)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
12	Shpilsky, J. et al. 2021 (81)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
13	Quhal, F. et al. 2021 (82)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
14	Somekawa, K. et al. 2021(83)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
15	Hahn, A.W. et al. 2021(84)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
16	Cattrini C et al. 2021(85)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
17	Riaz, I.B. et al. 2021(86)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
18	Mori K et al. 2021(87)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
19	Heo JH et al. 2021(88)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
20	Quhal F et al. 2021(89)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214. Evalúa solo desenlace de eventos adversos.
21	Kim, C.M. et al. 2022(90)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214. Incluye solo a pacientes mayores de 65 años.
22	Lombardi, P. et al. 2022(91)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
23	Zhang S et al. 2022(92)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
24	Mori, K. et al. 2022(93)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
25	Qu, H. et al. 2022(94)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
26	Nocera L et al. 2022(95)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
27	Bosma NA et al. 2022(96)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
28	Feng, Y.-N. et al. 2023(97)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214. Solo evalúa desenlaces de eventos adversos.
29	Fujiwara, Y. et al. 2023(98)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
30	Farrukh M et al. 2023(99)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
31	Aldin A et al. 2023(100)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
32	Chen, X. et al. 2024(101)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.
33	Yanagisawa T. et al. 2024(102)	Incluye solo el ensayo clínico aleatorizado CHECKMATE 214.

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

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

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida <i>A los 5 años</i>	Motzer (2022)							
Eventos adversos grado 3 y 4 <i>Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento</i>	Motzer (2022)							
Eventos adversos serios <i>Hasta dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento</i>	NCT02231749							

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

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



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

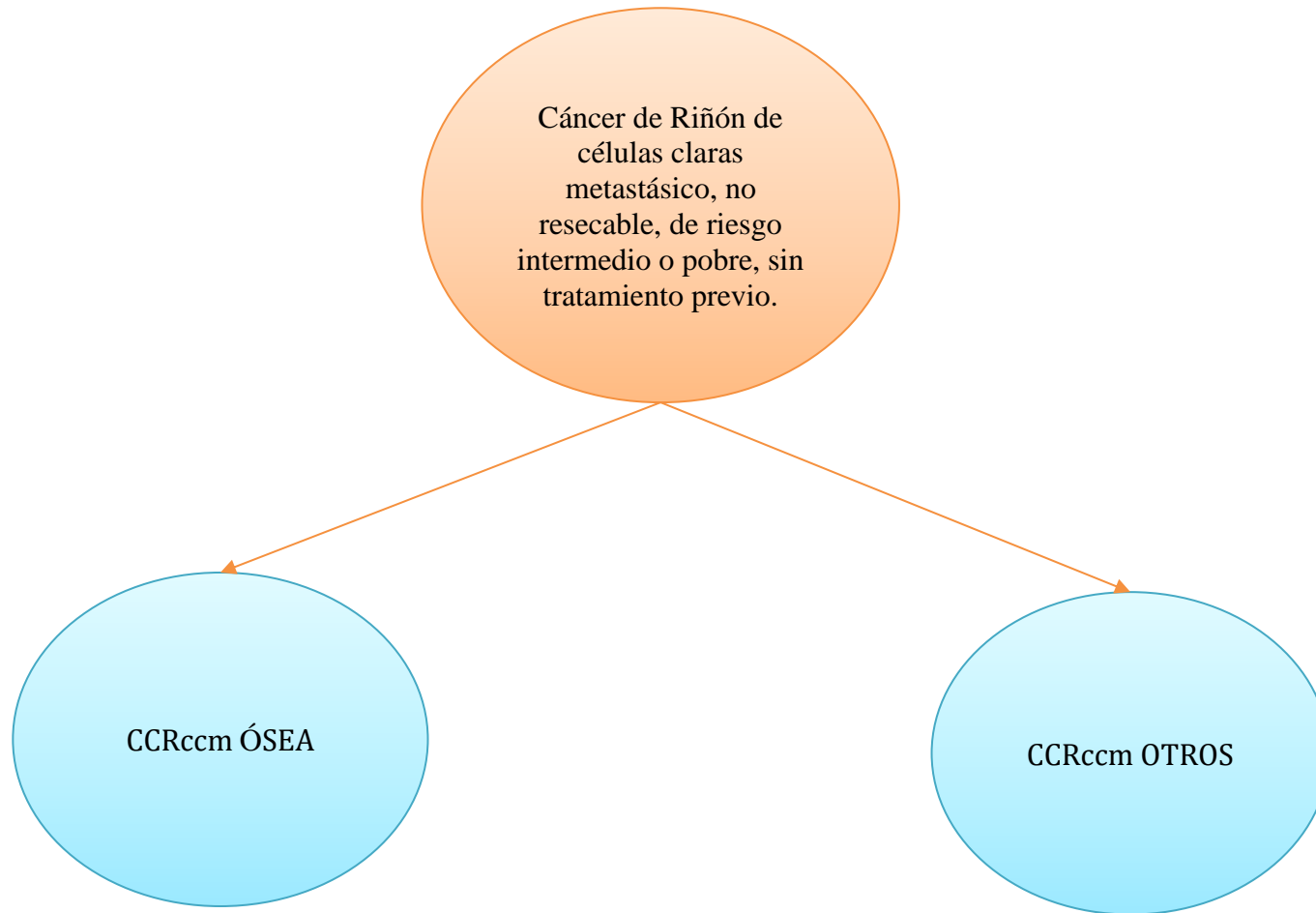


Investigar para proteger la salud

- a: El estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta, tanto los pacientes, el personal del estudio y los evaluadores del desenlace (investigadores) conocían la asignación del tratamiento, esto podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes hayan podido recibir cuidados adicionales debido a que se refirió que los pacientes recibieron terapias subsecuentes como inmunoterapia, terapia dirigida u otros. Por ello, no se puede determinar tajantemente que el efecto observado en este desenlace se deba solo al uso de los tratamientos evaluados sino a la adición de otras terapias.
- b: Se publicaron de forma temprana los resultados positivos debido a un análisis interino que condujo a la modificación del protocolo, permitiendo que los pacientes del grupo de sunitinib recibieran el nivolumab con ipilimumab.
- c: Los análisis no se ajustaron por una multiplicidad. En el protocolo inicial el cálculo del tamaño de la muestra se determinó considerando dos análisis intermedios planificados. Sin embargo, se realizaron cinco análisis.
- d: No se reportaron los eventos adversos serios pese a que esto estuvo preespecificado en su protocolo.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

PATOLOGÍA					
CCRccm OSEA + SUNITINIB					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	9	100%	31.49	283.41
50200	BIOPSIA RENAL: PERCUTÁNEA, CON TRÓCAR O AGUJA	1	100%	140.00	140.00
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)	1	100%	57.00	57.00
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	9	100%	27.00	243.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	9	100%	22.00	198.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	9	100%	19.00	171.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	9	100%	5.00	45.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	9	100%	11.00	99.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	9	100%	18.00	162.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	9	100%	23.00	207.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	9	100%	11.00	99.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	9	100%	11.00	99.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	9	100%	21.00	189.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	9	100%	18.00	162.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	9	100%	19.00	171.00
82435	DOSAJE DE CLORO	9	100%	12.00	108.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	9	100%	8.00	72.00
84132	POTASIO	9	100%	110.38	993.40
84156	PROTEINAS TOTALES EN ORINA	9	100%	9.00	81.00
84295	SODIO	9	100%	110.62	995.56

82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	9	100%	9.00	81.00
84526	UREA	9	100%	9.00	81.00
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	9	100%	40.00	360.00
84480	HORMONA TIROXINA (T3)	9	100%	38.00	342.00
84439	HORMONA TIROXINA (T4) LIBRE	9	100%	33.00	297.00
84481	TRIIODO TIRONINA T3, LIBRE	9	100%	47.00	423.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	9	100%	14.00	126.00
74176	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, SIN CONTRASTE	4	100%	277.30	1,109.20
74177	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, CON CONTRASTE	4	100%	277.30	1,109.20
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	241.33	965.33
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	4	100%	202.15	808.60
72141	RM COLUMNA CERVICAL SIN CONTRASTE	1	5%	582.83	29.14
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	5	5%	230.00	57.50
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	4	1.83%	27.00	1.98
36430	TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC. AFERESIS.	4	1.83%	14.00	1.02
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	3	1.83%	22.00	1.21
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.83%	23.00	0.42
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DÍA	7	1.83%	79.00	10.12
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	1.50%	31.00	0.47
87040	HEMOCULTIVO	1	1.50%	33.00	0.50
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.50%	23.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DÍA	7	1.50%	79.00	8.30
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	1	1.12%	27.00	0.30
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	1.12%	14.00	0.16
74176	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, SIN CONTRASTE	1	1.12%	277.30	3.11
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.12%	23.00	0.26
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DÍA	10	1.12%	79.00	8.85
96361	INFUSIÓN INTRAVENOSA, HIDRATACIÓN; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL	2	1.50%	69.55	2.09
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.50%	23.00	0.35
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	0.93%	51.56	0.48

99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	0.93%	23.00	0.21
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DÍA	1	0.93%	79.00	0.73
71010	RADIOGRAFIA DE TORAX FRONTAL (1)	1	1.50%	30.00	0.45
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	1.50%	51.56	0.77
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	1.50%	51.00	0.77
94010	ESPIROMETRIA	1	1.50%	154.00	2.31
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERZO PULMONAR)	1	1.50%	46.00	0.69
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	1.50%	202.15	3.03
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.50%	23.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DÍA	7	1.50%	79.00	8.30
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	1.50%	31.49	0.47
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	1.50%	14.00	0.21
52000	URETROCISTOSCOPIA	1	1.50%	293.00	4.40
51701	INSERCIÓN DE CATÉTER VESICAL NO PERMANENTE	1	1.50%	11.00	0.17
51700	IRRIGACIÓN DE LA VEJIGA, SIMPLE, LAVADO Y/O INSTILACIÓN	6	1.50%	23.96	2.16
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	1.68%	241.33	4.05
32554	TORACOCENTESIS, CON AGUJA O CATÉTER, ASPIRACIÓN DEL ESPACIO PLEURAL; SIN GUÍA DE IMÁGENES	1	1.68%	157.22	2.64
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.68%	23.00	0.39
76604	ECOGRAFIA TORAX - DERRAME Y MASA	1	1.68%	33.00	0.55
Subtotal					10,436.91

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
21333	SUNITINIB	25mg	TAB		504	100%	30.00	15,120.00
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		24	5.00%	0.01	0.01
04900	MORFINA (CLORHIDRATO)	1mL/20mg	INY		9	5.00%	1.50	0.68
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		672	5.00%	0.80	26.88
03113	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	3	1.83%	7.92	0.43
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB	-	9	1.68%	0.02	0.00
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		28	1.50%	5.80	2.44

06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		70	1.12%	1.24	0.97
47285	CLORURO DE SODIO 0.9%	100mL	SOL		2	1.50%	2.25	0.07
31515	SOLUCIÓN SALINA ESTERIL	1Lt	SOL		9	0.93%	4.00	0.33
05886	SODIO CLORURO (20%)	20g/100mL	INY	10mL	9	0.93%	0.01	0.00
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995		m3	51	1.50%	2.00	432.00
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		21	1.50%	0.80	17.43
05731	SALBUTAMOL (COMO SULFATO)	100ug	AEROSOL	200 dosis	1	1.50%	0.56	2.90
03635	FLUTICASONA PROPIONATO+ SALMETEROL (COMO XINAFOATO)	125µg + 25µg		120 dosis	1	1.50%	0.12	2.90
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	57.94%	0.10	2.90
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	24	44.30%	1.25	2.90
Subtotal								15,612.85
Total								26,049.75

PATOLOGÍA						
CCRccm OTRAS + SUNITINIB						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación		Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA		9	100%	31.49	283.41
50200	BIOPSIA RENAL: PERCUTÁNEA, CON TRÓCAR O AGUJA		1	100%	140.00	140.00
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)		1	100%	57.00	57.00
32405	BIOPSIA DE PULMÓN O MEDIASTINO, AGUJA PERCUTÁNEA		1	45.20%	140.00	63.28
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)		1	45.20%	57.00	25.76
38500	BIOPSIA O EXCISION DE GANGLIOS LINFATICOS SUPERFICIALES		1	21.80%	134.00	29.21
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)		1	21.80%	57.00	12.43
47000	BIOPSIA HEPATICA		1	20.30%	140.00	28.42
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)		1	20.30%	57.00	11.57

85027	HEMOGRAMA COMPLETO	9	100%	27.00	243.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	9	100%	22.00	198.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	9	100%	19.00	171.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	9	100%	5.00	45.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	9	100%	11.00	99.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	9	100%	18.00	162.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	9	100%	23.00	207.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	9	100%	11.00	99.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	9	100%	11.00	99.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	9	100%	21.00	189.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	9	100%	18.00	162.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	9	100%	19.00	171.00
82435	DOSAJE DE CLORO	9	100%	12.00	108.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	9	100%	8.00	72.00
84132	POTASIO	9	100%	110.38	993.40
84156	PROTEINAS TOTALES EN ORINA	9	100%	9.00	81.00
84295	SODIO	9	100%	110.62	995.56
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	9	100%	9.00	81.00
84526	UREA	9	100%	9.00	81.00
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	9	100%	40.00	360.00
84480	HORMONA TIROXINA (T3)	9	100%	38.00	342.00
84439	HORMONA TIROXINA (T4) LIBRE	9	100%	33.00	297.00
84481	TRIIODO TIRONINA T3, LIBRE	9	100%	47.00	423.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	9	100%	14.00	126.00
74176	TOMOGRFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, SIN CONTRASTE	4	100%	277.30	1,109.20
74177	TOMOGRFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, CON CONTRASTE	4	100%	277.30	1,109.20
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	241.33	965.33
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	4	100%	202.15	808.60
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	4	1.83%	27.00	1.98
36430	TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC.AFERESIS.	4	1.83%	14.00	1.02

85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	3	1.83%	22.00	1.21
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.83%	23.00	0.42
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.83%	79.00	10.12
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	1.50%	31.00	0.47
87040	HEMOCULTIVO	1	1.50%	33.00	0.50
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.50%	23.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.50%	79.00	8.30
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	1	1.12%	27.00	0.30
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	1.12%	14.00	0.16
74176	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, SIN CONTRASTE	1	1.12%	277.30	3.11
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.12%	23.00	0.26
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	10	1.12%	79.00	8.85
96361	INFUSIÓN INTRAVENOSA, HIDRATACIÓN; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL	2	1.50%	69.55	2.09
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.50%	23.00	0.35
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	0.93%	51.56	0.48
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	0.93%	23.00	0.21
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	0.93%	79.00	0.73
71010	RADIOGRAFIA DE TORAX FRONTAL (1)	1	1.50%	30.00	0.45
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	1.50%	51.56	0.77
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	1.50%	51.00	0.77
94010	ESPIROMETRIA	1	1.50%	154.00	2.31
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERZO PULMONAR)	1	1.50%	46.00	0.69
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	1.50%	202.15	3.03
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.50%	23.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.50%	79.00	8.30
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	1.50%	31.49	0.47
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	1.50%	14.00	0.21
52000	URETROCISTOSCOPIA	1	1.50%	293.00	4.40
51701	INSERCIÓN DE CATÉTER VESICAL NO PERMANENTE	1	1.50%	11.00	0.17
51700	IRRIGACIÓN DE LA VEJIGA, SIMPLE, LAVADO Y/O INSTILACIÓN	6	1.50%	23.96	2.16
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	1.68%	241.33	4.05

32554	TORACOCENTESIS, CON AGUJA O CATÉTER, ASPIRACIÓN DEL ESPACIO PLEURAL; SIN GUÍA DE IMÁGENES	1	1.68%	157.22	2.64			
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.68%	23.00	0.39			
76604	ECOGRAFIA TORAX - DERRAME Y MASA	1	1.68%	33.00	0.55			
Subtotal					10,520.94			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
21333	SUNITINIB	25mg	TAB		504	100%	30.00	15,120.00
03113	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	3	1.83%	7.92	0.43
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB	-	9	1.68%	0.02	0.003
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		28	1.50%	5.80	2.44
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		70	1.12%	1.24	0.97
47285	CLORURO DE SODIO 0.9%	100mL	SOL		2	1.50%	2.25	0.07
31515	SOLUCIÓN SALINA ESTERIL	1Lt	SOL		9	0.93%	4.00	0.33
05886	SODIO CLORURO (20%)	20g/100mL	INY	10mL	9	0.93%	0.01	0.00
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995		m3	51	1.50%	2.00	432.00
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		21	1.50%	0.80	17.43
05731	SALBUTAMOL (COMO SULFATO)	100ug	AEROSOL	200 dosis	1	1.50%	0.56	2.90
03635	FLUTICASONA PROPIONATO+ SALMETEROL (COMO XINAFOATO)	125µg + 25µg		120 dosis	1	1.50%	0.12	2.90
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	57.94%	0.10	2.90
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	24	44.30%	1.25	2.90
Subtotal								15,585.28
Total								26,106.22

PATOLOGÍA					
CCRccm OSEA + NIVOLUMAB+ IPILIMUMAB					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	15	100%	31.49	472.35
50200	BIOPSIA RENAL: PERCUTÁNEA, CON TRÓCAR O AGUJA	1	100%	140.00	140.00
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)	1	100%	57.00	57.00
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	15	100%	22.00	330.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	15	100%	19.00	285.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	15	100%	5.00	75.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	15	100%	11.00	165.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	15	100%	18.00	270.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	15	100%	23.00	345.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	15	100%	11.00	165.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	11.00	165.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	15	100%	21.00	315.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	15	100%	18.00	270.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	15	100%	19.00	285.00
82435	DOSAJE DE CLORO	15	100%	12.00	180.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	15	100%	8.00	120.00
84132	POTASIO	15	100%	110.38	1,655.66
84156	PROTEINAS TOTALES EN ORINA	15	100%	9.00	135.00
84295	SODIO	15	100%	110.62	1,659.26
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	15	100%	9.00	135.00
84526	UREA	15	100%	9.00	135.00
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	15	100%	40.00	600.00

84480	HORMONA TIROXINA (T3)	15	100%	38.00	570.00
84439	HORMONA TIROXINA (T4) LIBRE	15	100%	33.00	495.00
84481	TRIYODO TIRONINA T3, LIBRE	15	100%	47.00	705.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	15	100%	14.00	210.00
74176	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, SIN CONTRASTE	6	100%	277.30	1,663.80
74177	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, CON CONTRASTE	6	100%	277.30	1,663.80
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	6	100%	241.33	1,447.99
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	6	100%	202.15	1,212.90
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	14	100%	209.00	2,926.00
72141	RM COLUMNA CERVICAL SIN CONTRASTE	1	5%	582.83	29.14
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	5	5%	230.00	57.50
84295	SODIO	1	1.83%	110.62	2.02
84132	POTASIO	1	1.83%	110.38	2.02
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.83%	23.00	0.42
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	1.83%	79.00	4.34
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	1	2.56%	40.00	1.02
83001	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FHS)	1	2.56%	54.00	1.38
83002	HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	1	2.56%	54.00	1.38
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	2.56%	23.00	0.59
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	2.56%	79.00	6.07
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	1.12%	31.49	0.35
87045	COPROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	1	1.12%	41.00	0.46
89055	REACCION INFLAMATORIA EN HECES	1	1.12%	9.00	0.10
45378	COLONOSCOPIA	1	1.12%	227.00	2.54
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	2	1.12%	79.00	1.77
87045	COPROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	1	4.39%	41.00	1.80
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	4.39%	23.00	1.01
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	2	4.39%	79.00	6.94
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.46%	23.00	0.34
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	3.11%	31.00	0.96
87040	HEMOCULTIVO	1	3.11%	33.00	1.03

99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3.11%	23.00	0.72
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	3.11%	79.00	17.20
96361	INFUSIÓN INTRAVENOSA, HIDRATACIÓN; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL	2	1.28%	69.55	1.78
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.28%	23.00	0.29
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	1.65%	51.56	0.85
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.65%	23.00	0.38
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	1.65%	79.00	1.30
71010	RADIOGRAFIA DE TORAX FRONTAL (1)	1	1.65%	30.00	0.50
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	1.65%	51.56	0.85
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	1.65%	51.00	0.84
94010	ESPIROMETRIA	1	1.65%	154.00	2.54
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERZO PULMONAR)	1	1.65%	46.00	0.76
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	1.65%	202.15	3.34
99285	ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.65%	23.00	0.38
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.65%	79.00	9.12
Subtotal					19,463.35

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
36594	NIVOLUMAB	10mg/mL	INY	10mL	48	100%	5449.28	261,565.44
36593	NIVOLUMAB	10mg/mL	INY	4mL	21	100%	2179.71	45,773.91
-	IPILIMUMAB	5mg/ML	INY		56	100%	10041.70	562,335.20
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		24	5%	0.01	0.01
04900	MORFINA (CLORHIDRATO)	1mL/20mg	INY		9	5%	1.50	0.68
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		672	5%	0.80	26.88
03952	HIDROCORTISONA	2mL/100mg	INY	2mL	3	2%	0.16	0.01
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		8	2.56%	0.01	0.002
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		490	1.83%	0.01	0.09
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		44	1.83%	0.10	0.08
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	4.39%	0.10	0.09
02883	DIMENHIDRATO	1mL/50mg	INY		1	1.46%	1.59	0.02

05886	SODIO CLORURO (20%)	20g/100mL	INY	10mL	1	1.46%	0.01	0.0001
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		28	3.11%	5.80	5.05
47285	CLORURO DE SODIO 0.9%	100mL	SOL		2	1.28%	2.25	0.06
31515	SOLUCIÓN SALINA ESTERIL	1Lt	SOL		9	1.65%	4.00	0.59
05886	SODIO CLORURO (20%)	20g/100mL	INY	10mL	9	1.65%	0.01	0.00
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995		m3	51	1.65%	2.00	1.68
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		21	1.65%	0.80	0.28
05731	SALBUTAMOL (COMO SULFATO)	100ug	AEROSOL	200 dosis	1	1.65%	0.56	0.01
03635	FLUTICASONA PROPIONATO+ SALMETEROL (COMO XINAFOATO)	125µg + 25µg		120 dosis	1	1.65%	0.12	0.002
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	36.20%	0.10	0.76
04514	LORATADINA	10mg	TAB		3	32.91%	0.02	0.02
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		3	32.91%	0.01	0.01
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	1	32.91%	1.25	0.41
Subtotal								869,711.29
Total								889,174.64

PATOLOGÍA					
CCRccm OTRAS + NIVOLUMAB+ IPILIMUMAB					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	15	100%	31.49	472.35
50200	BIOPSIA RENAL: PERCUTÁNEA, CON TRÓCAR O AGUJA	1	100%	140.00	140.00
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)	1	100%	57.00	57.00
32405	BIOPSIA DE PULMÓN O MEDIASTINO, AGUJA PERCUTÁNEA	1	45.20%	140.00	63.28
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)	1	45.20%	57.00	25.76
38500	BIOPSIA O EXCISION DE GANGLIOS LINFATICOS SUPERFICIALES	1	21.80%	134.00	29.21
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)	1	21.80%	57.00	12.43
47000	BIOPSIA HEPATICA	1	20.30%	140.00	28.42
88160	CITOPATOLOGIA DE CUALQUIER ORIGEN (REVISIÓN DE LÁMINA)	1	20.30%	57.00	11.57
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	15	100%	27.00	405.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	15	100%	22.00	330.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	15	100%	19.00	285.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	15	100%	5.00	75.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	15	100%	11.00	165.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	15	100%	18.00	270.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	15	100%	23.00	345.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	15	100%	11.00	165.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	11.00	165.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	15	100%	21.00	315.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	15	100%	18.00	270.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SÉRICO TOTAL	15	100%	19.00	285.00
82435	DOSAJE DE CLORO	15	100%	12.00	180.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	15	100%	8.00	120.00

84132	POTASIO	15	100%	110.38	1,655.66
84156	PROTEINAS TOTALES EN ORINA	15	100%	9.00	135.00
84295	SODIO	15	100%	110.62	1,659.26
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	15	100%	9.00	135.00
84526	UREA	15	100%	9.00	135.00
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	15	100%	40.00	600.00
84480	HORMONA TIROXINA (T3)	15	100%	38.00	570.00
84439	HORMONA TIROXINA (T4) LIBRE	15	100%	33.00	495.00
84481	TRIYODO TIRONINA T3, LIBRE	15	100%	47.00	705.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	15	100%	14.00	210.00
74176	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, SIN CONTRASTE	6	100%	277.30	1,663.80
74177	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN Y PELVIS, CON CONTRASTE	6	100%	277.30	1,663.80
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	6	100%	241.33	1,447.99
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	6	100%	202.15	1,212.90
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	14	100%	209.00	2,926.00
84295	SODIO	1	1.83%	110.62	2.02
84132	POTASIO	1	1.83%	110.38	2.02
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.83%	23.00	0.42
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	1.83%	79.00	4.34
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	1	2.56%	40.00	1.02
83001	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FHS)	1	2.56%	54.00	1.38
83002	HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	1	2.56%	54.00	1.38
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	2.56%	23.00	0.59
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	2.56%	79.00	6.07
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	1	1.12%	31.49	0.35
87045	COPROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	1	1.12%	41.00	0.46
89055	REACCION INFLAMATORIA EN HECES	1	1.12%	9.00	0.10
45378	COLONOSCOPIA	1	1.12%	227.00	2.54
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	2	1.12%	79.00	1.77
87045	COPROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	1	4.39%	41.00	1.80
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	4.39%	23.00	1.01

99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	2	4.39%	79.00	6.94
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.46%	23.00	0.34
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	3.11%	31.00	0.96
87040	HEMOCULTIVO	1	3.11%	33.00	1.03
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3.11%	23.00	0.72
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	3.11%	79.00	17.20
96361	INFUSIÓN INTRAVENOSA, HIDRATACIÓN; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL	2	1.28%	69.55	1.78
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.28%	23.00	0.29
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	1.65%	51.56	0.85
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.65%	23.00	0.38
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	1.65%	79.00	1.30
71010	RADIOGRAFIA DE TORAX FRONTAL (1)	1	1.65%	30.00	0.50
82803	AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)	1	1.65%	51.56	0.85
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	1.65%	51.00	0.84
94010	ESPIROMETRIA	1	1.65%	154.00	2.54
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERZO PULMONAR)	1	1.65%	46.00	0.76
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	1.65%	202.15	3.34
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.65%	23.00	0.38
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.65%	79.00	9.12
Subtotal					19,547.38

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
36594	NIVOLUMAB	10mg/mL	INY	10mL	48	100%	5449.28	261,565.44
36593	NIVOLUMAB	10mg/mL	INY	4mL	21	100%	2179.71	45,773.91
-	IPILIMUMAB	5mg/MI	INY		56	100%	10041.70	562,335.20
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		24	5%	0.01	0.01
04900	MORFINA (CLORHIDRATO)	1mL/20mg	INY		9	5%	1.50	0.68
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		672	5%	0.80	26.88
03952	HIDROCORTISONA	2mL/100mg	INY	2mL	3	2%	0.16	0.01
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		8	2.56%	0.01	0.002

05590	PREDNISONA	50mg	TAB		490	1.83%	0.01	0.09
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		44	1.83%	0.10	0.08
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	4.39%	0.10	0.09
02883	DIMENHIDRATO	1mL/50mg	INY		1	1.46%	1.59	0.02
05886	SODIO CLORURO (20%)	20g/100mL	INY	10mL	1	1.46%	0.01	0.0001
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		28	3.11%	5.80	5.05
47285	CLORURO DE SODIO 0.9%	100mL	SOL		2	1.28%	2.25	0.06
31515	SOLUCIÓN SALINA ESTERIL	1Lt	SOL		9	1.65%	4.00	0.59
05886	SODIO CLORURO (20%)	20g/100mL	INY	10mL	9	1.65%	0.01	0.001
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995		m3	51	1.65%	2.00	1.68
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB		21	1.65%	0.80	0.28
05731	SALBUTAMOL (COMO SULFATO)	100ug	AEROSOL	200 dosis	1	1.65%	0.56	0.01
03635	FLUTICASONA PROPIONATO+ SALMETEROL (COMO XINAFOATO)	125µg + 25µg		120 dosis	1	1.65%	0.12	0.002
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		21	36.20%	0.10	0.76
04514	LORATADINA	10mg	TAB		3	32.91%	0.02	0.02
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		3	32.91%	0.01	0.01
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	1	32.91%	1.25	0.41
Subtotal								869,711.29
Total								889,258.67

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Cirujana Dentista, epidemiología, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Líder metodológico
2	Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Administración y Gestión en salud, Auditor médico	INS/CETS	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
6	Jorge Alonso ZEGARRA CÁRDENAS	Médico, especialista en materia oncológica	IREN Centro	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo
8	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Javier SOSA CABEZAS	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Sherly FIGUEROA MATURRANO	Lic. En enfermería, especialista en oncología	IAFAS SIS	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Maribel CASTRO REYES	Médico, especialista en gestión	IAFAS EsSalud	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Janet LOAYZA FERNANDEZ	Médico cirujano	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jorge Alonso ZEGARRA CÁRDENAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier SOSA CABEZAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sherly FIGUEROA MATURRANO	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
Janet LOAYZA FERNANDEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

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

¿Debería usarse nivolumab en combinación con ipilimumab, y luego solo nivolumab como monoterapia en lugar de solo sunitinib para el tratamiento de adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo?

Población:	Adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo.
Intervención:	Nivolumab en combinación con ipilimumab, y luego solo nivolumab como monoterapia.
Comparador:	Sunitinib
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos grado 3 y 4
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta). - <u>Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).</u>	- En el PNUME se cuenta con sunitinib para cubrir la necesidad de esta población. - Este régimen de sunitinib es una opción terapéutica recomendada por guías internacionales.	El grupo de trabajo consideró por unanimidad que existe una alternativa de tratamiento para esta población.
Efectos deseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i> - Trivial - Pequeño - Moderado	Sobrevida Global (% de muertes) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable HR: 0.68 (0.58 a 0.81) -14.1% muertes (-7.7% a -19.7%) Efecto deseable: No cuantificable	Cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron que los efectos deseables eran desconocidos debido a que los resultados eran inciertos por el nivel de la certeza de la evidencia muy baja. Por otro lado, tres miembros del grupo

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Grande - Varía - <u>No sé</u> 		de trabajo refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran moderados porque se redujo la mortalidad de forma importante pese a que la certeza de la evidencia era muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “ no lo sé ”.
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - <u>No sé</u> 	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable RR: 1.40 (1.23 a 1.59) +15.9% muertes (+9.2% a +23.5%)</p> <p>Efecto indeseable: No cuantificable</p>	De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron que la evidencia sobre los potenciales efectos indeseables era muy incierta por tener un nivel de certeza de la evidencia muy baja. Por otro lado, tres miembros del grupo de trabajo refirieron que los potenciales efectos indeseables eran pequeños pese a que la certeza de la evidencia era muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue el “ no lo sé ”.
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Muy baja</u> - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<ul style="list-style-type: none"> - La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja. Por lo tanto, <p>Certeza global de la evidencia: MUY BAJA</p>	
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención 	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (desconocido) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue:</p> <p>No lo sé (desconocido)</p>	Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos “no lo sé”, los efectos indeseables (daños) como desconocidos 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 se desconoce.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Favorece a la intervención - Varía - <u>No lo sé</u> 		
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	<p>El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora</p>	
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - <u>Probablemente reducida</u> - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos: No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de nivolumab e ipilimumab en la equidad en salud. La administración de nivolumab e ipilimumab es por vía endovenosa cada 3 semanas y hasta por cuatro dosis. Esto supondría un impacto en la equidad ya que los pacientes tendrían que ir a su centro de salud de forma más frecuente para acceder al tratamiento. Además, la frecuencia de monitoreo de eventos adversos puede ser mayor en los pacientes que reciben nivolumab e ipilimumab.</p>	<p>El grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que el tratamiento en evaluación, nivolumab e ipilimumab, probablemente reduciría la equidad.</p>
<p>Recursos necesarios</p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Costos extensos</u> - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre nivolumab e ipilimumab y sunitinib es 863,151.78 soles. El grupo de trabajo valoró el costo de nivolumab e ipilimumab como costos extensos.</p>	
<p>Costo-efectividad</p> <p><i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 	<p>No se hallaron estudios de costo efectividad en Perú o la región sobre el impacto de nivolumab e ipilimumab en la población estudiada.</p> <p>Ningún estudio incluido</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo no se recomienda el uso de nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib (recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios:

Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los siete miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos como los daños son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos fueron extensos, es una tecnología no innovadora y probablemente se reduce la equidad en salud. Solo un miembro del grupo de trabajo votó por recomendar la TS en base a que a pesar de tener una muy baja certeza se reducen las muertes.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconoce.	En adultos con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico, no resecable quirúrgicamente, de riesgo intermedio o pobre, sin tratamiento sistémico previo, la magnitud de los beneficios y daños de brindar nivolumab e ipilimumab en lugar de sunitinib fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.