



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ETS-EMC N° 011-2025-RENETSA

JUNIO 2025

Pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1

**ETS
EMC**



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 016-DETS-IETSI-2024

PEMBROLIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS, CON ALTO RIESGO DE RECURRENCIA, SOMETIDOS A NEFRECTOMÍA PARCIAL, RADICAL O METASTASECTOMÍA, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO Y ECOG 0–1

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

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS – DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD**

*Mayo 2025
Lima – Perú*



Dra. Daysi Zulema Díaz Obregón
Directora
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Dra. Silvana Yanire Sam Zavala
Gerente
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Lucy Jesús Gendrau Castillo
Subgerente
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Equipo metodológico

Fabriccio Jose Visconti Lopez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

Revisores

Víctor Andrés Velásquez Rimachi – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

José Manuel Montes Alvis – profesional metodólogo que presta servicios especializados para la RENETSA.

Grupo de trabajo

Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de EsSalud (IAFAS – EsSalud), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), de la Red Oncológica Nacional (RON) y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante).



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 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 de Seguro Social de Salud – EsSalud, Perú.

Cita recomendada

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud – EsSalud (Perú). Pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1. Elaborado por: Fabriccio Jose Visconti Lopez. Lima: IETSI – EsSalud, mayo de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS–EMC) N° 016-DETS-IETSI-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. Cuadro clínico.....	15
1.2. Tecnología sanitaria.....	16
1.3. Justificación de la evaluación	17
II. OBJETIVOS.....	17
III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS–EMC	17
3.1. Formulación de pregunta PICO	17
3.2. Graduación de los desenlaces	18
IV. METODOLOGÍA.....	19
4.1. Carga de enfermedad	19
4.2. Necesidad clínica	19
4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	19
4.4. Certeza global de la evidencia	21
4.5. Balance de efectos.....	22
4.6. Nivel de innovación	23
4.7. Equidad	23
4.8. Recursos necesarios (costos).....	24
4.9. Costoefectividad	25
4.10. Formulación de la recomendación	25
V. RESULTADOS	26
5.1. Carga de enfermedad	26
5.2. Necesidad clínica	26
5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	26
5.4. Certeza global de la evidencia	32
5.5. Balance de efectos.....	32
5.6. Nivel de innovación	34
5.7. Equidad	34
5.8. Recursos necesarios (costos).....	34
5.9. Costoefectividad	36
VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	36
VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	37
VIII. CONCLUSIONES.....	39
IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS–EMC	41
X. DECLARACIÓN DE INTERESES	41
XI. FINANCIAMIENTO	41
XII. REFERENCIAS	42
XIII. ANEXOS.....	45

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
CCR	Carcinoma de células renales
CFT	Comité farmacoterapéutico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DMI	Diferencia mínima importante
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer del Ministerio de Salud del Perú
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Grupo Oncológico Cooperativo del Este (por sus siglas en inglés, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS-EMC	Evaluación de Tecnologías Sanitarias– Evaluación Multicriterio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation approach</i>
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAFAS	Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
LLC	Leucemia linfocítica crónica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TS	Tecnología sanitaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud.
- El carcinoma renal de células claras es el tipo más frecuente de cáncer renal en adultos. En los casos de enfermedad localizada o localmente avanzada, el tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica mediante nefrectomía parcial, radical o metastasectomía. No obstante, en pacientes con alto riesgo de recurrencia luego de la intervención quirúrgica, se ha planteado la posibilidad de incorporar terapias sistémicas adyuvantes, entre ellas los inhibidores de puntos de control inmunitario, como parte de una estrategia dirigida a reducir la probabilidad de recaída.
- Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) en los linfocitos T. Al bloquear su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, se evita la inhibición de la actividad de las células T mediada por este eje, lo que puede favorecer una respuesta inmunitaria antitumoral. En Perú, pembrolizumab cuenta con el registro sanitario N° BE01015, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1; **I:** pembrolizumab como tratamiento adyuvante; **C:** mejor terapia de soporte; **O:** supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico) y supervivencia libre de enfermedad (de importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.
- La evidencia para responder a la pregunta PICO proviene del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-564, cuyos resultados fueron reportados en dos publicaciones. La supervivencia global se informó en Choueiri et al. 2024, y los eventos adversos serios en Choueiri et al. 2021, 2024 y en el registro ClinicalTrials.gov (NCT03142334). No se contó con información sobre calidad de vida.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante, en comparación con la mejor terapia de soporte, en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, en cuanto a la supervivencia global y los eventos adversos serios (certeza muy baja).
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables (beneficios): inciertos (opción “no lo sé”); efectos indeseables (daños): inciertos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: no favorece ni a la intervención ni a la comparación; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción “no lo sé”); recursos necesarios: varía; costoefectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación a favor del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1 (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

En pacientes con carcinoma renal de células claras sometidos a nefrectomía parcial o radical, la presencia de alto riesgo de recurrencia plantea un desafío clínico importante, dada la limitada eficacia de los enfoques convencionales en la prevención de recaídas. Este grupo puede presentar persistencia o reaparición de síntomas como dolor lumbar, hematuria y fatiga, y se ha identificado una serie de factores asociados a mayor riesgo de recurrencia, como la invasión tumoral más allá de la cápsula renal, tumores mayores de 7 cm y compromiso ganglionar. Adicionalmente, comorbilidades como obesidad y presión arterial no controlada podrían contribuir a una evolución menos favorable. Este escenario destaca la carga de la enfermedad y la necesidad de estrategias específicas orientadas a reducir el riesgo de recaída.

Tecnología sanitaria

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como inhibidor de puntos de control inmunológico, específicamente bloqueando la interacción entre PD-1 (receptor de muerte programada 1) y su ligando, PD-L1. Este mecanismo de acción potencia la respuesta inmune del cuerpo contra las células cancerosas al desbloquear los frenos que evitan la activación de las células T citotóxicas. En el contexto del cáncer de renal, el pembrolizumab se utiliza para tratar casos avanzados o metastásicos que no responden a otras terapias, ofreciendo una opción de tratamiento alternativa para pacientes que presentan progresión de la enfermedad después de recibir terapias estándar como la cirugía, la radioterapia o la terapia dirigida. Este fármaco ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos para su uso en pacientes con cáncer de renal. En Perú, pembrolizumab cuenta con el registro sanitario N° BE01015, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud del CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad para la evaluación multicriterio de la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto de la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre pembrolizumab considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad. Para ello, se siguió la metodología descrita en el *Documento Técnico Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo*, aprobado mediante Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales del grupo de trabajo y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*. *GBD Compare*, *International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today* y Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades – MINSA: Estudio de Carga de Enfermedad.

Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes especializadas en cáncer de renal.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la adyuvancia con pembrolizumab para adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 06 de mayo de 2024. La selección de estudios en las diferentes bases de datos se realizó en la plataforma electrónica *Rayyan*. Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE. La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace de los ECA seleccionados se realizó empleando la herramienta *Risk of Bias (RoB) 1* de la Colaboración Cochrane.

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad se llevó a cabo siguiendo la metodología propuesta por GRADE. Esta se calificó como alta, moderada, baja o muy baja. Se generó una tabla de perfil de evidencia para presentar información acerca del cuerpo de la evidencia, los juicios explícitos de cada dominio que determinan la certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

Se empleó la metodología del *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG, por sus siglas en alemán) de Alemania, que clasifica los efectos en pequeños, moderados y grandes. Para evaluar la magnitud del efecto en desenlaces dicotómicos, se utilizan medidas relativas como RR, HR o RTI, con umbrales específicos para categorías de magnitud y el intervalo de confianza al 95%. La evidencia con certeza de evidencia muy baja no fue utilizada para la determinación de la magnitud debido a su alta incertidumbre

Certeza global de la evidencia

La certeza global de la evidencia para esta recomendación se basó en la certeza más baja de la evidencia para los desenlaces críticos evaluados.

Balance de efectos

Para la valoración del balance de los efectos se tomó en cuenta la magnitud los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daño, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace, y los valores y preferencias de los pacientes.

Nivel de innovación

La TS fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Equidad

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed. La fecha de búsqueda fue el 06 de mayo de 2024.

Recursos necesarios (costos)

La estimación de los recursos necesarios relacionados a las alternativas establecidas en la PICO se desarrolla a través del modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y un enfoque epidemiológico de prevalencia. La estimación no involucra la aplicación de índices inflacionarios, tasas de descuento ni análisis de sensibilidad.

Costoefectividad

Para informar el criterio de costoefectividad de acalabrutinib a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú. Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costoefectividad de acalabrutinib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 16 de mayo de 2024.

Formulación de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante del HNERM, la Red Oncológica Nacional (RON) a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología del diálogo deliberativo para garantizar que todos los miembros del grupo de trabajo tuvieran la oportunidad de expresar sus puntos de vista y contribuyeran al desarrollo de la recomendación. Se buscó el consenso en cuanto a la valoración de cada criterio. En caso de no haberlo, se procedió a votación, escogiéndose la opción que tuviera la mayoría de los votos.

RESULTADOS

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1; **I:** pembrolizumab como tratamiento adyuvante; **C:** mejor terapia de soporte; **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico) y sobrevida libre de enfermedad (de importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Carga de enfermedad

Según el GLOBALCAN en el 2022, el cáncer renal tuvo una incidencia de 435 mil casos y 156 mil muertes a nivel mundial, ocupando el 14vo y 16vo lugar, respectivamente. A nivel de Latinoamérica y el caribe represento 12 mil muertes y 340,624.58 de años de vida saludables perdidos (AVISA) (IC 95 %: 379,009.55 a 307,261.15) para el 2019. En lo que respecta al Perú esta enfermedad represento una incidencia de 1,195 casos, 681 muertes y 17,497.86 AVISA (IC 95 %: 23,434.83 a 12,629.00) en el 2019.

Necesidad clínica

Para el tratamiento de pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa la única terapia disponible es la mejor terapia de soporte, la cual se encuentra disponible en el PNUME y en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la necesidad clínica de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés fue “**no existe alternativa**”.

Efectos deseables e indeseables

La evidencia clave para responder a la pregunta PICO establecida provino del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-564. Se trata de un estudio fase 3, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante frente a placebo en adultos con carcinoma renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia tras nefrectomía parcial o radical.

El ensayo incluyó a 994 pacientes (pembrolizumab, n = 496; placebo, n = 498) y se llevó a cabo en centros de múltiples países. Los participantes fueron clasificados en tres subgrupos según el estadio de la enfermedad y el tipo de cirugía previa: enfermedad localizada con alto riesgo (M0 de alto riesgo), enfermedad con resección de metástasis (M1 sin evidencia de enfermedad, M1 NED), y enfermedad localmente avanzada con compromiso ganglionar. Para los fines de esta evaluación, se analizaron principalmente los subgrupos M0 de alto riesgo y M1 NED.

En relación con la supervivencia global, pembrolizumab se asoció con una reducción absoluta de 5 muertes por cada 100 pacientes tratados en el subgrupo con enfermedad M0 de alto riesgo (IC 95 %: de 17 menos a 19 más; HR: 0.78; IC 95 %: 0.32 a 1.93) y de 11 muertes menos por cada 100 tratados en el subgrupo con enfermedad M1 sin evidencia de enfermedad (M1 NED) (IC 95 %: de 21 menos a 15 más; HR: 0.51; IC 95 %: 0.15 a 1.75). La certeza de la evidencia fue muy baja para ambos subgrupos, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión; por tanto, la evidencia es muy incierta sobre el impacto de pembrolizumab en este desenlace.

No se identificaron estudios que evaluaran calidad de vida relacionada con la salud.

Respecto a los eventos adversos serios, pembrolizumab mostró un mayor riesgo en comparación con placebo, con una diferencia absoluta de 9 eventos más por cada 100 pacientes tratados (IC 95 %: de 4 más a 16 más; RR: 1.81; IC 95 %: 1.34 a 2.46). La certeza de la evidencia fue muy baja, debido al riesgo de sesgo y a la evidencia indirecta; por tanto, la evidencia es muy incierta sobre el impacto de pembrolizumab en este desenlace.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

En función a los umbrales predefinidos, la magnitud de los efectos fue calificada como incierta para todos los desenlaces evaluados (supervivencia global y eventos adversos serios), debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, por lo que no se pudo determinar su magnitud.

Finalmente, para los efectos deseables (beneficios) del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en comparación con la mejor terapia de soporte, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio fue incierto (opción “**no lo sé**”). En cuanto a los efectos indeseables (daños), tras la votación no se alcanzó consenso, siendo los juicios más seleccionados “**pequeño**” y “**no lo sé**”. El equipo metodológico optó por calificar el juicio como “**no lo sé**”, al considerar que esta era la opción más conservadora.

Certeza global de la evidencia

Para valorar la certeza de la evidencia global se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados. Siguiendo lo establecido en el manual, el grupo metodológico consideró que la certeza fue “**muy baja**”.

Balance de efectos

El juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en comparación con la mejor terapia de soporte se calificó como “no lo sé”; el de los efectos indeseables (daños) como “no lo sé”; y la certeza global de la evidencia como “muy baja”. Tras la votación, el

grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre el balance de efectos fue **“no favorece ni a la intervención ni a la comparación”**.

Nivel de innovación

Para valorar la innovación de una tecnología se requería que al menos un desenlace tenga una certeza al menos moderada, al no tener ningún desenlace con esa certeza en esta evaluación, la TS se considera como no innovadora. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre el nivel de innovación de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés corresponde a **“no innovadora”**.

Equidad

No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población objetivo de esta ETS-EMC. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría las inequidades en salud? Tras la votación no se alcanzó consenso, siendo los juicios más seleccionados **“probablemente aumenta la equidad”**, **“aumentada”** y **“no lo sé”**. El equipo metodológico optó por calificar el juicio sobre el impacto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la equidad para la población de interés como **“no lo sé”**, al considerar que esta era la opción más conservadora.

Recursos necesarios (costos)

El análisis de costos indicó que la adición de pembrolizumab como tratamiento adyuvante, en comparación con no dar adyuvancia, genera un incremento en los costos por paciente al año de S/ 309,751.90 soles. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la TS? Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre los recursos necesarios de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés corresponde a **“varía”**.

Costoefectividad

No se identificaron estudios que evaluaran la costoefectividad del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés a nivel local o regional. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre la costoefectividad de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés fue **“ningún estudio incluido”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA

Recomendación: En adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, se recomienda el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Dado que la evidencia disponible es de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población definida en la pregunta PICO deberán generar evidencia sobre su eficacia clínica y seguridad, la cual será remitida anualmente a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). Esta información se utilizará en la reevaluación de la recomendación dentro de un plazo de 2 años.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias Renales; Pembrolizumab; Evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS, MeSH).

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cuadro clínico

El cáncer renal es una enfermedad en la que se forman células malignas en los tejidos del riñón, siendo el carcinoma de células renales (CCR) el tipo más común en adultos (1). La clasificación morfológica tradicional de los tumores renales los divide en tres subtipos principales: células claras, papilar y cromóforo (1). El subtipo de células claras se caracteriza por células con apariencia clara bajo el microscopio debido a la acumulación de lípidos y glucógeno, y a menudo está asociado con mutaciones en el gen VHL (von Hippel-Lindau) (1).

Según el GLOBOCAN en el 2022, el cáncer renal tuvo una incidencia de 435 mil casos y 156 mil muertes a nivel mundial, ocupando el 14vo y 16vo lugar, respectivamente (2). A nivel de Latinoamérica y el Caribe represento 12 mil muertes y 340,624.58 AVISA (IC 95 %: 379,009.55 a 307,261.15) para el 2019 (2). En lo que respecta al Perú esta enfermedad represento una incidencia de 1,195 casos, 681 muertes y 17,497.86 AVISA (IC 95 %: 23,434.83 a 12,629.00) en el 2019 (3). No se cuentan con reportes específicos del cáncer renal de células clara de la incidencia y mortalidad de esta patología, pero representan un 90 % de casos de CCR (1).

El carcinoma de células claras se considera uniformemente metastásico, independientemente del tamaño del tumor, porque los tumores de células claras tienen la propensión de diseminarse por vía hematogena, con extensión directa a los vasos mayores, a saber, las venas renales y la vena cava inferior (4). Los pulmones, huesos, cerebro, hígado, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales y el hígado son los principales sitios de diseminación (4). Las metástasis óseas líticas, que pueden volverse escleróticas con el tratamiento, pueden estar presentes (4). El porcentaje de metástasis distantes varía del 15 por ciento en el carcinoma de células claras al 3 por ciento en los cánceres de células papilares y al 4 por ciento en los cánceres de células cromóforas. (1)

La obesidad, la hipertensión y el tabaquismo son los principales factores de riesgo modificables involucrados en la patogénesis del CCR (5). Aunque la mayoría de los casos de carcinoma de células claras son esporádicos, el 2-3 % está relacionado con alteraciones genéticas en el gen Von Hippel-Lindau, genes de remodelación de cromatina/reguladores epigenéticos (Polybromo 1, BRCA1 y SET D1), y alteraciones genéticas en vías que interrumpen la transducción de señales involucrando la vía PI3K/Akt/mTOR (6).

La tríada clínica típica asociada con el CCR incluye dolor en el flanco, una masa abdominal y hematuria. Sin embargo, ha habido un cambio significativo hacia el diagnóstico incidental de tumores, y sólo alrededor del 30 por ciento de los casos se identifican basándose únicamente en los síntomas clínicos (7). Los síntomas de presentación pueden deberse a hormonas o sustancias similares a las citocinas producidas por el tumor (7). Los pacientes suelen experimentar dolor agudo o crónico en el flanco debido a la obstrucción del sistema urogenital, la invasión de órganos cercanos o la presencia de una masa retroperitoneal (8). Con menos frecuencia se observa hematuria macroscópica (debido al tracto urogenital) y una masa abdominal palpable. En raras

ocasiones, se puede observar un varicocele aislado causado por obstrucción venosa o trombosis (8).

El tratamiento va desde una nefrectomía radical hasta estrategias de conservación de nefronas con vigilancia activa y el uso de técnicas mínimamente invasivas. La cirugía de preservación de nefronas implica remover todo el tejido tumoral, conservando la mayor cantidad posible de parénquima renal normal (9). Tras el manejo primario de esta patología se han estado probando algunos agentes inmunomoduladores como adyuvancia (10,11). Sin embargo, no se cuenta con recomendaciones específicas para el CCR de células claras.

1.2. Tecnología sanitaria

Pembrolizumab, comercialmente conocido como Keytruda®, es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 kappa dirigido contra el receptor PD-1 (receptor de muerte programada-1) en la superficie de las células humanas, específicamente los linfocitos. El receptor PD-1 actúa como un "punto de control inmunológico" esencial, que ayuda a prevenir que el sistema inmunológico ataque al propio cuerpo. Algunos tipos de tumores tienen una alta expresión de PD-L1 (ligando del receptor de muerte programada-1) (12). Otros tipos de tumores utilizan la resistencia inmune adaptativa, aprovechando la fisiología natural de la inducción de PD-L1 (protección contra el daño mediado por el sistema inmunológico debido a infecciones) y adaptándola para responder contra los tumores. Cuando PD-L1 interactúa con PD-1, la función de las células T se inhibe; pembrolizumab bloquea la formación del complejo PD-1:PD-L1, permitiendo una mejor eliminación mediada por células T (13).

Se ha reportado que pembrolizumab tiene reacciones adversas clínicamente significativas que incluyen problemas cutáneos mediados por el sistema inmunitario (como dermatitis exfoliativa, penfigoide ampolloso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), trastornos endocrinos (como trastornos de la tiroides, diabetes tipo 1 e hipofisitis), hepatotoxicidad/hepatitis, disfunción renal, y reacciones relacionadas con la infusión (anafilaxia e hipersensibilidad) (14). Los efectos secundarios comunes observados en más del 10 % de los participantes en ensayos clínicos abarcan dolores de cabeza, dolor de espalda, artralgia, vitíligo, erupción cutánea, prurito, disminución del apetito, pérdida de peso, hiponatremia, tos, disnea, fatiga, fiebre, astenia, edema periférico, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, infecciones (neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior), arritmias cardíacas y anemia (15).

La FDA y la EMA han aprobado el uso de pembrolizumab como adyuvancia en pacientes con cáncer renal en el año 2021 y 2015 respectivamente (14,16). En Perú, pembrolizumab ha sido evaluado y aprobado por la DIGEMID para CCR con registro sanitario vigente RS BE01015 concedido a la empresa MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.

La dosis recomendada de pembrolizumab para células clara es de 200 mg cada 3 semanas, administrada en forma de intravenosa. Se recomienda continuar con la administración de pembrolizumab hasta que se observe progresión de la enfermedad o se presente una toxicidad inaceptable. En Perú, este fármaco está autorizado para la comercialización con el nombre comercial KEYTRUDA (100 mg / 4 ml) por la DIGEMID. Según los datos obtenidos, el precio

de pembrolizumab es de S/ 10,939.93. Se estima que el costo anual por paciente de agregar pembrolizumab al tratamiento de quimioterapia es de S/ 382,897,55 (Tabla 1).

Tabla 1. Costo anual por paciente de pembrolizumab para la población solicitada

Nombre de la TS / presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Pembrolizumab 100 mg/4mL	8,751.94	200 mg cada 3 semanas**	35 AMP (17 ciclos)	306,317.90

* Obtenidos del Sistema Informático SAP- EsSalud 2024 (Sistema SAP – EsSalud 2024).

** Según ficha técnica aprobada por DIGEMID.

1.3. Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a se realizó a solicitud del CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.° 004-2022-SA (17).

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS–EMC

3.1. Formulación de pregunta PICO

Tabla 2 Se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) (Tabla 2).

. Pregunta PICO enviada por el CFT del HNREM

Población	<p>Paciente adulto con el diagnóstico de cáncer renal a células claras operado nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor estadio 2 con grado nuclear 4 o diferenciación sarcomatoide. • Tumor estadio 3 o mayor
------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis en ganglio linfático regional • Estadío M1 con no evidencia de enfermedad • ECOG 0-1
Intervención	Pembrolizumab 200 mg EV cada 21 días hasta 17 dosis un año de terapia adyuvante
Comparador	Mejor terapia de soporte Cuidado paliativo
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Calidad de vida • Efectos adversos

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces críticos (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del representante del CFT, médico especialista tratante de la IPRESS solicitante, y el equipo metodológico del IETSI de EsSalud. 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 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada

Población	Adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia*, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1
Intervención	Pembrolizumab como tratamiento adyuvante
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

* Tumor estadio II con grado nuclear 4 o diferenciación sarcomatoide, estadio III o mayor, metástasis en ganglio linfático regional o estadio M1 sin evidencia de enfermedad.

3.2. Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se graduaron los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recomendaciones, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE, por sus siglas en inglés) (18). Este proceso se realizó con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada (**Tabla 4**).

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que estos no

podían calificar como desenlaces críticos. Así, en cuanto al desenlace de sobrevida libre de enfermedad, no se encontró evidencia que demostrara que este fuera un subrogado válido de SG. Por ello, tras un proceso de votación, sobrevida libre de enfermedad se consideró no incluir el desenlace.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	Eventos adversos serios	Crítico
	Sobrevida libre de enfermedad	De importancia limitada

IV. METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre pembrolizumab considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad. Para ello, se siguió la metodología descrita en el *Documento Técnico Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo*, aprobado mediante Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS (19).

4.1. Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare (20)*; *International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today (21)*; y Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades – MINSA: Estudio de Carga de Enfermedad (22).

4.2. Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA (23) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las GPC internacionales más recientes especializadas en cáncer de próstata, tales como las realizadas por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y la *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para la población objetivo de esta evaluación.

4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos:

Pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 016-DETS-IETSI-2024

Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS, que incluyó términos de lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 06 de mayo de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

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

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ECA con o sin metaanálisis.
- ECA de fase III

Se incluyeron a aquellas publicaciones que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el *Documento Técnico Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo* (19). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Criterios de exclusión

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

Este proceso se llevó a cabo utilizando la plataforma electrónica *Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>) y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. El proceso de selección de estudios fue llevado a cabo por un revisor metodológico, con una verificación adicional por parte de otro revisor metodológico. 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.

La selección del tipo de estudio incluido fue en base a la disponibilidad de la evidencia. Primero se buscaron RS con MA y ECA que respondan a la PICO. En el caso de RS sin MA, estos fueron consultados como fuente de estudios primarios. En caso no haya registros de RS ni ECA, se procedió a identificar estudios observacionales.

Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar la tabla de resumen de la evidencia desarrollada por GRADE.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace seleccionado a partir de estudios aleatorizados se realizó por un solo evaluador y fue verificada por un revisor parte del equipo metodológico. Se empleó la herramienta RoB 1 de la Colaboración Cochrane para estudios aleatorizados. Esta consta de siete dominios: generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización), cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción), notificación selectiva de resultados (sesgo

de informe) y otras posibles fuentes de sesgo. Cada dominio se evaluó en uno de los siguientes niveles: "bajo riesgo" de sesgo, "riesgo incierto" de sesgo y "alto riesgo" de sesgo (24). El gráfico "Resumen del riesgo de sesgo" se generó utilizando RevMan web. La evaluación de la calidad se realizó en paralelo con la extracción de datos por el mismo revisor.

E. Certeza de la evidencia

Evaluación de dominios para la calificación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue evaluada por un solo evaluador, siguiendo la metodología propuesta por GRADE (18). Los desenlaces obtenidos a partir de ECA iniciaron con un nivel de certeza de evidencia alta, y los estudios observacionales con un nivel de certeza baja. Los desenlaces incluidos pueden disminuir su nivel de certeza por riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.

Elaboración de tablas de evidencia GRADE

Para resumir la evaluación de la certeza, se empleó la tabla de resumen de la evidencia (SOF, por sus siglas en inglés), como lo establece la metodología GRADE (25). Esta tabla presentó el cuerpo de evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación para cada desenlace. La tabla de evidencia se elaboró en la plataforma GRADEpro disponible en <https://www.gradepro.org/>.

Calificación de la certeza de la evidencia para cada desenlace

El significado de los niveles de certeza de evidencia según la metodología GRADE se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia según GRADE

Nivel	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.
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.
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.
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.

4.4. Certeza global de la evidencia

Es la calificación combinada de la certeza de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados para responder la pregunta clínica y que resultan relevantes para tomar una decisión o formular una recomendación. Para su determinación se consideran los siguientes criterios, de acuerdo al enfoque GRADE.

- Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces ésta se vuelve la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación.

- Si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia.

4.5. Balance de efectos

A. 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. Así, se desarrolló una búsqueda sistemática para identificar estudios sobre los valores y las preferencias de los pacientes con adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia en la base de datos Medline/PubMed hasta el 06 de mayo de 2024 (**Anexo 1b**). En ausencia de evidencia, se consideró la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Para la determinación de umbrales se utilizó la metodología propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG por sus siglas en inglés). Siguiendo sus lineamientos, los umbrales se han establecido según el tipo de desenlace (continuo o dicotómicos) y considerando los resultados relativos del estudio (26) Según esta metodología, los desenlaces incluidos para la valoración de magnitud de efectos deben de tener al menos una certeza de la evidencia baja, y ser estadísticamente significativos.

Para los desenlaces dicotómicos incluidos se utilizaron las medidas relativas como el OR, RR, HR o la razón de tasa de incidencias (RTI) junto con el intervalo de confianza al 95%. Si el efecto de la intervención superaba el valor de 1, tanto para beneficio como para daño, se procedió a realizar una transformación establecida por IQWiG. La **Tabla 6** muestra los umbrales que deben ser alcanzados para cada una de las 3 categorías de magnitud (pequeño, moderado, grande). El límite superior del IC del 95% debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría de magnitud correspondiente.

Tabla 6. Umbrales para determinar la magnitud de efectos relativos

		Tipo de desenlace con certeza al menos baja*		
		Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Categoría de magnitud	Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$ **	No aplicable
	Moderado	0.95	0.90	0.80
	Pequeño	1.00	1.00	0.90
	Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		0.90

*Los desenlaces con certezas muy bajas no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos (magnitud no cuantificable).

**El riesgo debe ser al menos del 5 % para al menos 1 de los 2 grupos comparados.

C. Valoración del balance de efectos

Se refiere al balance entre los efectos deseables e indeseables y refleja la magnitud y el impacto en la salud de una intervención, teniendo en cuenta la valoración que los afectados por la condición atribuyen a los principales desenlaces. Responde a la pregunta ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o el comparador?

Al momento de decidir se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- La magnitud de los efectos deseables e indeseables, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace.
- Importancia de los desenlaces: valores y preferencias que los pacientes, sus familiares o cuidadores otorgan a estos desenlaces.

4.6. Nivel de innovación

La TS fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los desenlaces para valorar este criterio incluyen: curación de la enfermedad, alteración significativa de su historia natural, supervivencia global, calidad de vida, disminución del riesgo de complicaciones incapacitantes o potencialmente mortales o evitar recurrir a procedimientos clínicos altamente riesgosos.

4.7. Equidad

Valora cuál sería el potencial impacto sobre la equidad en salud, al considerar los posibles efectos diferenciales de las intervenciones en las poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas, las cuales pueden identificarse empleando el acrónimo en inglés PROGRESS-Plus (27):

P: Lugar de residencia

R: Raza/etnia/cultura/idioma

O: Ocupación

G: Género o sexo

R: Religión

E: Educación

S: Estatus socioeconómico,

S: Capital social

“Plus” representa otros factores como las características personales (ej. edad, la discapacidad), relaciones que limitan las oportunidades en materia de salud (p. ej. niños en un hogar con padres fumadores) o relaciones dependientes del tiempo (situaciones en las que una persona puede estar temporalmente en desventaja). Emite un juicio final respecto a ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud de recomendarse el uso de la TS? Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed (**Anexo 1c**). La fecha de búsqueda fue el 06 de mayo de 2024.

4.8. Recursos necesarios (costos)

Para estimar los recursos necesarios para la incorporación de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, 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. 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 la enfermedad establecida en la PICO y sus diferentes estados mediante la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN y EsSalud y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN y EsSalud con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad considerada en la PICO. La lista se organizó en una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel.
- **Paso 3:** Se validó y ajustó la lista de procedimientos médicos y sanitarios a través de especialistas. En esta etapa también se consideró las recomendaciones de los profesionales especialistas respecto a la frecuencia y el porcentaje de indicación de los procedimientos clínicos. Asimismo, se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad considerada en la PICO. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 4:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019/MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 5:** 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 de la enfermedad considerada en la PICO.

4.9. Costoefectividad

Para informar el criterio de costo efectividad de pembrolizumab a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan ETS como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costo efectividad de pembrolizumab para la población objetivo, en un contexto local o regional (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 16 de mayo de 2024.

4.10. Formulación de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante del HNERM-EsSalud, de la RON – INEN, de la DPCAN, de la DGAIN, de la DIGEMID, y de la IAFAS correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de IETSI presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología de diálogo deliberativo para que todos los miembros del grupo de trabajo pudieran expresar sus opiniones y contribuir al desarrollo de la recomendación. Los juicios sobre cada criterio fueron tomados mediante consenso; en su defecto, por mayoría simple, y, de persistir el desacuerdo, se seleccionaba la opción más conservadora, entendida como aquella que favorece el tratamiento descrito en el comparador de la pregunta PICO.

En la valoración global se tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

- En situaciones donde el balance de efectos está a favor de la TS, siendo que los efectos deseables superan ampliamente los efectos indeseables, pero la certeza global es baja, se deberá efectuar las valoraciones para los criterios restantes, siendo necesario que no existan alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME o sus listas complementarias y que la TS resulte costo-efectiva para justificar una recomendación a favor de su uso.
- En situaciones donde el balance de efectos indica que la TS es similar al comparador con certeza global al menos moderada, la valoración del criterio recursos necesarios (costos) debe tener una valoración mínima correspondiente a “costos o ahorros mínimos”, a fin de justificar una recomendación a favor de la TS.
- Para todas las situaciones, se considera la evidencia identificada para los desenlaces finales. En ausencia de esta o cuando la evidencia para desenlaces finales es de certeza baja o muy baja, se considera la evidencia disponible para los desenlaces intermedios que han mostrado ser subrogados válidos de los desenlaces finales.

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de cada criterio para la evaluación de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1.

5.1. Carga de enfermedad

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

5.2. Necesidad clínica

Se identificaron diversas guías de práctica clínica que recomiendan el uso de adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de CCR de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa. La GPC de la ESMO en 2022 recomienda pembrolizumab como opción a esta población después de un cuidadoso asesoramiento al paciente sobre la SG inmadura y los posibles eventos adversos a largo plazo (Nivel de evidencia IC) (28); asimismo, NCCN en 2022 recomienda considerar pembrolizumab en adyuvancia (29). En Perú, para el tratamiento de pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa la única terapia disponible es la mejor terapia de soporte, la cual se encuentra disponible en el PNUME y en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la necesidad clínica de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés fue “**no existe alternativa**”.

5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda de identificó 387 registros, luego de eliminar duplicados pasaron 354 para tamizaje a título y resumen. Luego se evaluaron 6 estudios a texto completo, de los cuales se incluyó 2 publicaciones del estudio KEYNOTE 564 que evaluaba la eficacia y seguridad de la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa (30,31).

Los detalles de la selección de la evidencia se encuentran en el **Anexo 2**. Los motivos de exclusión se muestran en el **Anexo 3**.

B. Características de los estudios identificados

ECA de fase 3 ClinicalTrials.gov ID: NCT03142334

El estudio KEYNOTE 564 fue un ECA, doble ciego de Fase III, registrado en ClinicalTrials.gov con el ID NCT03142334. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab (n = 496) en comparación con el placebo (n = 498). El estudio se llevó a cabo en 21 países de América, Europa, Asia y Australia, entre el 30 de junio de 2017 y el 20 de septiembre de 2019. Los criterios

de inclusión fueron aquellos pacientes que tenían al menos 18 años y tenían carcinoma de células renales loco regional confirmado histológicamente con un componente de células claras y cumplían con los criterios definidos por el protocolo para un alto riesgo de recurrencia (es decir, tumor en estadio 2 con grado nuclear 4 o diferenciación sarcomatoide, estadio tumoral 3 o superior, metástasis en ganglios linfáticos regionales o estadio M1 con NED). Los pacientes no pudieron haber recibido cualquier tratamiento sistémico previo para el carcinoma de células renales y debe haberse sometido a una cirugía (nefrectomía parcial o radical o metastasectomía) con márgenes quirúrgicos negativos dentro de las 12 semanas anteriores a la aleatorización.

La mediana de edad fue de 60 años en ambos grupos, y la mayoría de los participantes eran hombres, representando el 70.0 % en el grupo de intervención y el 72.1 % en el grupo comparador. En cuanto a la distribución regional, la mayoría de los participantes fueron reclutados de la Unión Europea, seguidos por América del Norte y el resto del mundo. La puntuación de estado funcional de ECOG fue mayoritariamente de 1 en ambos grupos, y la mayoría de los participantes habían sido sometidos previamente a nefrectomía radical.

Se evaluaron características sarcomatoides y categorías de riesgo de enfermedad, con la mayoría de los participantes presentando características sarcomatoides ausentes y categorías de riesgo de enfermedad M0, con riesgo intermedio a alto o alto. Los desenlaces reportados incluyeron la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la seguridad. El estudio fue financiado por Merck Sharp & Dohme LLC.

Tabla 7. Características del estudio incluido

Estudio	KEYNOTE 564
ClinicalTrials.gov ID	NCT03142334
Diseño del estudio	ECA fase 3, etiqueta abierta
Población	<p>N = 990</p> <p><u>Características basales (Intervención, n=496/Comparador, n=498)</u></p> <p>Mediana de edad: 60 / 60</p> <p>Sexo masculino, n (%): 347 (70.0) / 359 (72.1)</p> <p>Región, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • América del Norte: 133 (26.8) / 125 (25.1) • Unión europea: 188 (37.9) / 187 (37.6) • Resto del mundo: 175 (35.3) / 186 (37.3) <p>ECOG puntuación de estado funcional de 1, n (%): 75 (15.1) / 72 (14.5)</p> <p>Nefrectomía radical, n (%): 459 (92.5) / 460 (92.4)</p> <p>Características sarcomatoides, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente: 52 (10.5) / 59 (11.8) • Ausente: 417 (84.1) / 415 (83.3) • Desconocido: 27 (5.4) / 24 (4.8) <p>Categoría de riesgo de enfermedad, n (%) *:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M0, riesgo intermedio a alto: 427 (86.1) / 433 (86.9) • M0, riesgo alto: 40 (8.1) / 36 (7.2) • M1 NED: 29 (5.8) / 29 (5.8) <p>Puntuación positiva combinada de PD-L1, n (%) **</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <1: 124 (25.0) / 113 (22.7) • ≥1: 365 (73.6) / 383 (76.9) • Datos faltantes: 7 (1.4) / 2 (0.4)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Los participantes recibieron 200 mg de pembrolizumab mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas durante hasta 17 ciclos (hasta aproximadamente 1 año)
Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • Los participantes recibieron placebo (solución salina) mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas durante hasta 17 ciclos (hasta aproximadamente 1 año)
Patrocinador	Merck Sharp & Dohme LLC
Desenlaces evaluados	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad • Sobrevida global • Seguridad
Ubicación y período de estudio	Multicéntrico: 21 países en América, Europa, Asia y Australia / Entre el 30 de junio de 2017 y el 20 de septiembre de 2019

* Los pacientes con enfermedad M0 (sin metástasis) y un riesgo intermedio a alto de recurrencia tenían la enfermedad en estadio pT2 (tumor de grado 4 o sarcomatoide), N0 (sin afectación nodal), M0 o pT3 (cualquier grado), N0, M0. Los pacientes con enfermedad M0 y alto riesgo de recurrencia tenían la enfermedad en estadio pT4 (cualquier grado de tumor), N0, M0 o cualquier pT (cualquier grado de tumor), N+ (afectación de los ganglios cercanos), M0. Los pacientes con enfermedad categorizada como M1 (metástasis en órganos o tejidos distantes) NED (sin evidencia de enfermedad) presentaban no solo el tumor primario del riñón, sino también metástasis sólidas, aisladas y de tejido blando que fueron completamente resecaadas al momento de la nefrectomía (sincrónica) o en un año o menos después de la nefrectomía (metacrónica). Cinco pacientes en el grupo de riesgo intermedio a alto M0 tenían la enfermedad en estadio T2 (tumor de grado ≤3), N0, M0 o T1 (tumor solo en el riñón de ≤7 cm en su mayor dimensión), N0, M0; estos fueron violaciones del protocolo.

**La puntuación positiva combinada del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se definió como el número de células teñidas con PD-L1 (células tumorales, linfocitos y macrófagos) dividido por el número total de células tumorales viables, multiplicado por 100.

ECOG: clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group.

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

En el estudio Keynote 564 revela varias preocupaciones que afectan la validez de sus resultados. Aunque se menciona la aleatorización de los pacientes, la falta de claridad sobre la metodología utilizada y la ausencia de información sobre cómo se ocultó esta aleatorización plantean interrogantes sobre la posibilidad de sesgo de selección. No se declara el seguimiento para estos pacientes, por lo que no se sabe cuántos comenzaron ni cuántos se retiraron ni por qué lo hicieron, lo que indica un sesgo de desgaste. A pesar de que el estudio inicio como un doble ciego, se permitió romper el ciego de las asignaciones al investigador para apoyar las decisiones de tratamiento posteriores. Según los autores el análisis para este desenlace fue realizado fuera de lo planificado según el protocolo, por lo que se considera como alto sesgo de notificación. En cuanto a los otros sesgos, el estudio fue patrocinado por la industria farmacéutica en su diseño, análisis, redacción del manuscrito y revisión.

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

D. Principales resultados

1. Sobrevida global

Para la presente evaluación de beneficios, se utiliza los resultados del estudio de Choueiri et al., 2024 (31) que presentó los resultados de sobrevida global, una vez completado el seguimiento necesario, los cuales no pudieron ser reportados en el análisis interino inicial. A los 57.2 meses de seguimiento, no se reportaron las medianas de tiempo específicas para los subgrupos de pacientes con enfermedad M0 de alto riesgo o M1 sin evidencia de enfermedad (M1 NED).

Respecto a la sobrevida global (SG), se analizaron los efectos de pembrolizumab en dos subgrupos predefinidos del ensayo KEYNOTE-564. En pacientes con enfermedad M0 de alto riesgo, la proporción de muertes fue del 55.0 % (9/40) en el grupo pembrolizumab, comparado con el 70.3 % (10/37) en el grupo placebo, con un HR de 0.78 (IC 95 %: 0.32 a 1.93). La diferencia absoluta estimada fue de 5 muertes menos por cada 100 pacientes tratados (IC 95 %: de 17 menos a 19 más).

En pacientes con enfermedad M1 sin evidencia de enfermedad (M1 NED), se observó un 44.8 % (4/29) de muertes en el grupo pembrolizumab frente a un 75.0 % (7/28) en el grupo placebo. El HR fue de 0.51 (IC 95 %: 0.15 a 1.75), con una diferencia absoluta de 11 muertes menos por cada 100 pacientes tratados (IC 95 %: de 21 menos a 15 más).

La certeza de la evidencia de la SG se consideró muy baja para ambos subgrupos debido a múltiples dominios con riesgo alto de sesgo y a la imprecisión en los intervalos de confianza que cruzaban umbrales significativos de efecto.

2. Calidad de vida

No se identificaron estudios que respondan la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

3. Eventos adversos serios

Para la presente evaluación de daños, se utilizaron los resultados del estudio de Choueiri et al., 2021 (30) y la información disponible en el registro del estudio en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Con un seguimiento de hasta 43 meses, se registraron 100 eventos adversos serios entre los 488 participantes del grupo pembrolizumab (20.5 %), mientras que en el grupo placebo, compuesto por 496 participantes, se reportaron 56 eventos adversos serios (11.3 %). El riesgo relativo (RR) fue de 1.81 (IC 95 %: 1.34 a 2.46), lo que indica un aumento estadísticamente significativo del riesgo en el grupo tratado con pembrolizumab. La diferencia absoluta fue de 9 eventos adversos serios más por cada 100 pacientes tratados (IC 95 %: de 4 más a 16 más).

La certeza de la evidencia de los eventos adversos serios se consideró muy baja debido a múltiples dominios con riesgo alto de sesgo y la evidencia indirecta.

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

Población: Adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1 Intervención: Pembrolizumab como tratamiento adyuvante Comparador: Mejor terapia de soporte Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: KEYNOTE 564 (Choueiri et al 2024) (31) • Calidad de vida: No se encontró evidencia para este desenlace. • Eventos adversos serios: KEYNOTE 564 (Choueiri et al 2021) (30); ClinicalTrials.gov (NCT03142334) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: Pembrolizumab	Comparación: Mejor terapia de soporte	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sobrevida global – alto riesgo [†] (seguimiento: mediana de 57.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=77)	9/40 (55.0%)	10/37 (70.3%)	HR: 0.78 (0.32 a 1.93)	5 menos por 100 (de 17 menos a 19 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante, en comparación con la mejor terapia de soporte, en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, en cuanto a la sobrevida global – alto riesgo (mediana de seguimiento: 57.2 meses).
Sobrevida global – M1 NED ^{††} (seguimiento: mediana de 57.2 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=57)	4/29 (44.8%)	7/28 (75.0%)	HR: 0.51 (0.15 a 1.75)	11 menos por 100 (de 21 menos a 15 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante, en comparación con la mejor terapia de soporte, en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, en cuanto a la sobrevida global – M1 NED (mediana de seguimiento: 57.2 meses).
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios (seguimiento: hasta los 43 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=984)	100/488 (20.5%)	56/496 (11.3%)	RR: 1.81 (1.34 a 2.46) (**)	9 más por 100 (de 4 más a 16 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante, en comparación con la mejor terapia de soporte, en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, en cuanto a los

Pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 016-DETS-IETSI-2024

								eventos adversos serios (seguimiento: hasta los 43 meses).
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

*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.

**Calculado por el equipo metodológico del IETSI

†Alto riesgo: tumor estadio II con grado nuclear 4 o diferenciación sarcomatoide, estadio III o mayor, metástasis en ganglio linfático regional

†† M1 NED: estadio M1 sin evidencia de enfermedad

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyeron 2 niveles de certeza por riesgo de sesgo porque hubo sesgo poco claro de sesgo de selección, alto riesgo de sesgo de realización y alto riesgo de sesgo de desgaste.
- b. Se disminuye 1 nivel de certeza por imprecisión porque el IC cruzó 1 umbral de importancia.
- c. Se disminuyeron 2 niveles de certeza por evidencia indirecta porque los pacientes con M0 de alto riesgo o M1 sin evidencia de enfermedad representaron solamente un 13.5% (134/994) de la totalidad de la muestra del estudio.

5.4. Certeza global de la evidencia

Para evaluar este criterio, los desenlaces críticos considerados fueron los siguientes: sobrevida global y eventos adversos serios. Para valorar la certeza de la evidencia global se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados. Siguiendo lo establecido en el manual, el grupo metodológico consideró que la certeza global de la evidencia fue “**muy baja**”.

5.5. Balance de efectos

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

La búsqueda realizada no encontró estudios para valores y preferencias de pacientes, por lo que se tomó en cuenta la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés, según a lo cual se establecieron los desenlaces de la pregunta PICO. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces y su certeza de evidencia. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto. Los umbrales estuvieron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de estos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS-EMC o en poblaciones similares. Producto de la búsqueda, no se encontraron estudios que proporcionen información indirecta de las diferencias mínimas importantes para los desenlaces. Por ello, se empleó la metodología para evaluar el tamaño de los efectos propuestos por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG, por sus siglas en alemán) que consistió en la delimitación de umbrales para efectos pequeños, moderados y grandes. Esta metodología utiliza los efectos relativos para determinar la magnitud del efecto.

En función a los umbrales previamente definidos, la magnitud de los efectos se consideró de la siguiente manera:

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC del 95%) y certeza de la evidencia	Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos
Sobrevida global – alto riesgo (mediana de seguimiento: 57.2 meses) [CRÍTICO]	5 menos por 100 (de 17 menos a 19 más) ⊕○○○ Muy baja	Efecto incierto* (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)

Sobrevida global – M1 NED (mediana de seguimiento: 57.2 meses) [CRÍTICO]	11 menos por 100 (de 21 menos a 15 más) ⊕○○○ Muy baja	Efecto incierto* (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Eventos adversos serios (seguimiento: hasta los 43 meses) [CRÍTICO]	9 más por 100 (de 4 más a 16 más) ⊕○○○ Muy baja	Efecto incierto* (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)

*El efecto de la intervención es incierto debido a la muy baja certeza de la evidencia, por lo que no se puede determinar si existe un efecto ni su magnitud.

C. Valoración del balance de efectos

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios)

En lo que respecta a los efectos deseables, la evidencia presentada por el equipo metodológico, el único desenlace presentado fue sobrevida global el cual tuvo un efecto incierto, debido a que, tenía una certeza muy baja. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? No se obtuvo consenso, después de una votación, los representantes de la DGAIN, IPRESS - HNERM, DIGEMID, IAFAS - EsSalud y DPCAN votaron por “no lo sé”; el representante de la RON votó por “trivial”, y resalto que desde su experiencia clínica sí existe un efecto al menos trivial para el desenlace de sobrevida global. Adicionalmente, resalto que no se tiene evidencia del tiempo exacto de seguimiento en ambos brazos de la evidencia proporcionada. Por ello, para los efectos deseables (beneficios) del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en comparación con la mejor terapia de soporte, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio fue incierto (opción “no lo sé”).

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños)

De acuerdo con los efectos indeseables, la evidencia presentada por el equipo metodológico no hubo estudios que evalúen estos efectos. De manera similar, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados? No se obtuvo consenso, el representante de la DIGEMID, IAFAS - EsSalud y DPCAN votaron por “no lo sé” y los representantes de la DGAIN, IPRESS – HNERM y RON votaron por “pequeño”. La representante de la DGAIN expresó que asume que los efectos indeseables no existen al no haberse identificado estudios con resultados evaluables. La representante de la RON señaló que el estudio fue aprobado por un comité de ética, por ello cualquier efecto adverso debería haber sido reportado. Por lo tanto, la ausencia de dichos reportes indica que los efectos adversos fueron probablemente leves o clínicamente no significativos. Tras la votación no se alcanzó consenso, siendo los juicios más seleccionados “pequeño” y “no lo sé”. El equipo metodológico optó por calificar el juicio como “no lo sé”, al considerar que esta era la opción más conservadora.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables

Finalmente, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? No se obtuvo consenso, después de una votación, los representantes de la DGAIN, IPRESS – HNERM, DIGEMID pública votaron por “no favorece a la intervención ni a la comparación “. El representante de la IAFAS - EsSalud votó por “no lo sé”. La representante de la RON votó por “favorece a la intervención “, la especialista señaló que, aunque el estudio aún requiere un seguimiento adicional, ya se observan

resultados que, en su opinión, son clínicamente significativos. El representante de la DPCAN votó por “probablemente favorece a la intervención”, dijo que si bien no hay evidencia los especialistas del panel consideraron que probablemente esta TS si tenga un beneficio no constatado en la evidencia. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre el balance de efectos fue **“no favorece ni a la intervención ni a la comparación”**.

Cabe resaltar que el consenso de votos se da en un escenario donde la evidencia es muy incierta. Dado que los efectos deseables e indeseables fueron de magnitud incierta, el balance de efectos correspondía a no lo sé. Por ello, el juicio “no favorece a la intervención ni a la comparación” no está suficientemente sustentado.

5.6. Nivel de innovación

Una TS se considera innovadora si genera una mejora significativa 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. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre el nivel de innovación de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés corresponde a **“no innovadora”**.

5.7. Equidad

No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de pembrolizumab en la población objetivo de esta ETS-EMC. Pembrolizumab es un tratamiento vía endovenoso por lo que puede haber algunas barreras de acceso y en la administración. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría las inequidades en salud? No se obtuvo consenso, después de una votación, los representantes de la DIGEMID e IAFAS - EsSalud votaron por “no lo sé”. Los representantes de la IPRESS – HNERM y RON votaron por “aumentada”. El representante de la IPRESS manifestó que esta tecnología se brinda en el área privada, además que en su opinión esta tecnología si presenta efectos beneficiosos y, por tanto, generaría un menor gasto público. La representante de la RON indicó que en su experiencia casi la mitad de los pacientes que recibe esta tecnología no presentarían enfermedad metastásica. Los representantes de la DGAIN y DPCAN votaron por “probablemente aumenta la equidad”. La representante de la DGAIN dijo que la evidencia indica que disminuye la metástasis y, por tanto, se debe dar en todos los establecimientos de salud de manera para que su distribución sea equitativa. El representante de la DPCAN señaló que debería usarse en todos los sectores de salud porque es una terapia de corta duración y se emplea en otros subsistemas de salud en el Perú. Tras la votación no se alcanzó consenso, siendo los juicios más seleccionados **“probablemente aumenta la equidad”**, **“aumentada”** y **“no lo sé”**. El equipo metodológico optó por calificar el juicio sobre el impacto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la equidad para la población de interés como **“no lo sé”**, al considerar que esta era la opción más conservadora.

5.8. Recursos necesarios (costos)

El análisis de costos se basó en la pregunta PICO. Se estimaron los costos unitarios 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 (**Anexo 4**).

En la **tabla 9** se presenta los costos totales los recursos necesarios para cada alternativa de evaluación, las cuales se obtuvieron a partir de las tablas anteriores. Como se puede observar, el costo total asociado a la intervención asciende a S/ 313,818.90, mientras que en el caso del comparador asciende a S/ 4,067.00.

Tabla 9. Costos totales de los recursos necesarios, según alternativa

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Recursos necesarios costeados (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total
Comparador: No adyuvancia	Adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1	S/ 4,067.00	S/ 0.00	S/ 4,067.00
Intervención: Adyuvancia con pembrolizumab		S/ 7,501.00	S/ 306,317.90	S/ 313,818.90

Elaboración: Equipo Técnico

Para finalizar esta parte, la **tabla 10** exhibe que, a diferencia del comparador, el uso de adyuvancia con pembrolizumab en paciente adulto con el diagnóstico de cáncer renal a células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia ECOG 0-1 y sin terapia sistémica previa, genera un incremento en los costos por paciente al año de S/ 309,751.90.

Tabla 10. Diferencia de costos totales entre alternativas de análisis

Variante clínica	Recursos necesarios costeados (S/)		Costos incrementales (S/): B-A
	Alternativa comparadora: No adyuvancia (A)	Alternativa de interés: adyuvancia con pembrolizumab (B)	
Adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1	S/ 4,067.00	S/ 313,818.90	S/ 309,751.90

Elaboración: Equipo Técnico

Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la TS? No se obtuvo consenso, los representantes de la DGAIN, IPRESS - HNERM, DIGEMID, RON y DPCAN votaron por “varía”; y, el representante de la IAFAS - EsSalud votó por “costos extensos”. La representante de la DGAIN opinó que el costeo posiblemente no refleja cada proceso requerido en el manejo de esta patología. El representante de la IPRESS – HNERM, expresó que los costos debían ser elaborados mediante una proyección (modelamiento), puesto que el impacto económico debe evaluarse a largo plazo. El representante de la DPCAN señaló que, a pesar del costeo presentado, también pudiera presentarse un ahorro. A pesar de que el equipo metodológico de IETSI señaló que algunos

algunas justificaciones por parte del equipo de trabajo iban en contra del costeo presentado, todos los participantes mantuvieron su voto. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre los recursos necesarios de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés corresponde a “**varía**”.

5.9. Costoefectividad

No se identificaron estudios luego de la búsqueda de estudios locales y regionales sobre la costoefectividad de la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa. Al consultar al grupo de trabajo, no se obtuvo consenso porque los representantes de la DGAIN, DIGEMID, IAFAS - EsSalud, RON y DPCAN votaron por “ningún estudio incluido”. El representante de la IPRESS – HNERM votó por “probablemente favorece a la intervención” y manifestó que debe evaluarse la efectividad en el tiempo, los pacientes que reciban esta tecnología probablemente no recaerán por lo que la costoefectividad favorecerá a la intervención. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre la costoefectividad de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población de interés fue “**ningún estudio incluido**”.

VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

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

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación basada en los juicios emitidos por el grupo de trabajo de la ETS–EMC

De acuerdo con los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo, no existe alternativa para la necesidad clínica; los efectos deseables (beneficios) son inciertos (opción “no lo sé”), los efectos indeseables (daños) son inciertos (opción “no lo sé”); la certeza global de la evidencia fue muy baja; el balance de efectos no favorece ni a la intervención ni a la comparación, y la TS fue calificada como no innovadora. Asimismo, se consideró que el impacto en la equidad se desconoce (opción “no lo sé”); que los recursos necesarios implican costos que varían; y que no fue posible determinar la costoefectividad debido a la ausencia de evidencia (opción "ningún estudio incluido"). Por lo tanto, el grupo de trabajo formuló, por mayoría simple, la siguiente recomendación:

Recomendación: En adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, se recomienda el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

Comentarios: Dado que la evidencia disponible es de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población definida en la pregunta PICO deberán generar evidencia sobre su eficacia clínica y seguridad, la cual será remitida anualmente a la RENETSA. Esta información se utilizará en la reevaluación de la recomendación dentro de un plazo de 2 años.

Consideraciones de los representantes del grupo de trabajo:

- La representante de la DGAIN manifestó estar a favor de la recomendación de la tecnología sanitaria, indicó a su juicio el criterio de costeo que realizó (o realiza) el IETSI es un estimado de precios y que se debió incluir el seguimiento a 5 años y, si la consideraba una tecnología innovadora porque es mejor a no dar nada.
- El representante de la IPRESS – HNERM opinó estar a favor de la recomendación de la tecnología sanitaria, el expresó que el estudio de costos no era el adecuado, que la tecnología era innovadora porque era inmunoterapia a pesar de que el equipo técnico indicó como se cataloga una tecnología innovadora y que su afirmación no fue lo que se evalúa en este criterio.
- El representante de DIGEMID indicó que la mejor evidencia disponible ha sido catalogada como muy baja certeza debido a limitaciones metodológicas e imprecisión de los resultados y que el único resultado crítico ha demostrado no tener efectos benéficos, por lo tanto para tomar una decisión de salud pública se debe contar con evidencia suficiente para afirmar que esta tecnología va a ser conveniente en su ámbito de aplicación y que cuando estos resultados sean maduros en ese momento se deba afirmar con mayor contundencia si estos resultados son convenientes o no. Por ello, su votación es no recomendar la intervención.

- El representante de la IAFAS - EsSalud expresó que, considerando la incertidumbre, la escasez de información confiable, estoy a favor de no recomendar la intervención.
- El representante de la RON manifestó que por sus votos previos su recomendación es a favor de la intervención.
- El representante de la DPCAN señaló de acuerdo a la necesidad clínica y que no existe alternativa, que, si bien hay una imprecisión de los resultados, pero basándose en el balance de los efectos que probablemente favorece a la intervención y por la imprecisión de los recursos necesarios su voto es a favor de la intervención”.
- El representante de la DGAIN manifestó que realmente no entiende por qué tiene que votar si ya salió un resultado, pero si le piden su opinión tras todo lo que escucho los efectos que conlleva, que no sería equitativo que no reciban nada, que el cuadro de resumen del juicio de expertos apunta a que no se sabe y entiende las implicancias como institución.
- El representante de la IPRESS – HNERM expreso que es una necesidad clínica que no va a dejar que los pacientes progresen y se queden sin nada, es una terapia innovadora, segura porque se usa en otros escenarios, los pacientes se ven beneficiados y que no ha tomado la evidencia de beneficios y daños para esta población.
- El representante de DIGEMID indico que ante la carencia de evidencia no se puede tomar una decisión a favor de la intervención.
- El representante de la IAFAS expresó que dada la escasa información no puede recomendar la intervención.
- El representante de la RON opino que reconfirma su voto porque todos sus votos previos han sido a favor de la intervención.
- El representante de la DPCAN señaló que hay necesidad clínica y como institución pública deben cubrir esa necesidad clínica, declara que los efectos deseables se desconocen, es mejor a no darles nada, se podrían beneficiar.

Consideraciones del equipo metodológico del IETSI:

- El equipo metodológico del IETSI enfatizó que la recomendación se formuló a partir de evidencia de certeza muy baja, lo que implica una considerable incertidumbre en los resultados.
- Finalmente, el grupo de trabajo formuló una recomendación a favor del uso de la tecnología sanitaria, por mayoría simple, considerando que no existe una alternativa disponible para cubrir la necesidad clínica. Sin embargo, los juicios emitidos no reflejan de forma clara la decisión final. Aunque se indicó que el balance no favorece ni a la intervención ni a la comparación, dada la certeza muy baja de la evidencia, correspondía calificarlo como

incierto. Asimismo, el grupo concluyó que los recursos necesarios implican costos que varían.

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 no favorece ni a la intervención ni a la comparación.	En adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, el juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en comparación con la mejor terapia de soporte, se calificó como incierto (opción “no lo sé”); el de los efectos indeseables (daños), como inciertos (opción “no lo sé”); y la certeza global de la evidencia, como “muy baja”. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el balance entre efectos deseables e indeseables no favorece ni a la intervención ni a la comparación.
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 la evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos fueron desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costoefectividad ¿La TS es costoefectiva?	Ningún estudio incluido.	No se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costoefectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja		

VIII. CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud.
- El carcinoma renal de células claras es el tipo más frecuente de cáncer renal en adultos. En los casos de enfermedad localizada o localmente avanzada, el tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica mediante nefrectomía parcial, radical o metastasectomía. No obstante, en pacientes con alto riesgo de recurrencia luego de la intervención quirúrgica, se ha planteado la posibilidad de incorporar terapias sistémicas adyuvantes, entre ellas los inhibidores de puntos de control inmunitario, como parte de una estrategia dirigida a reducir la probabilidad de recaída.

- Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) en los linfocitos T. Al bloquear su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, se evita la inhibición de la actividad de las células T mediada por este eje, lo que puede favorecer una respuesta inmunitaria antitumoral. En Perú, pembrolizumab cuenta con el registro sanitario N° BE01015, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1; **I**: pembrolizumab como tratamiento adyuvante; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico) y sobrevida libre de enfermedad (de importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.
- La evidencia para responder a la pregunta PICO proviene del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-564, cuyos resultados fueron reportados en dos publicaciones. La sobrevida global se informó en Choueiri et al. 2024, y los eventos adversos serios en Choueiri et al. 2021, 2024 y en el registro ClinicalTrials.gov (NCT03142334). No se contó con información sobre calidad de vida.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab como tratamiento adyuvante, en comparación con la mejor terapia de soporte, en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1, en cuanto a la sobrevida global y los eventos adversos serios (certeza muy baja).
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables (beneficios): inciertos (opción “no lo sé”); efectos indeseables (daños): inciertos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: no favorece ni a la intervención ni a la comparación; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: probablemente aumentada; recursos necesarios: varía; costoefectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación a favor del uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1 (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nº	Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1	Fabriccio Jose VISCONTI LOPEZ	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la ETS-EMC para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
2	Lucy Jesus GENDRAU CASTILLO	Equipo metodológico	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
3	Victor Andrés VELASQUEZ RIMACHI	Equipo metodológico	Guía durante la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la Revisión del informe de la ETS-EMC.
4	Teresa Elizabeth SUAREZ CARDENAS	Grupo de Trabajo: Representante de la DGAIN	Participación en el diálogo deliberativo.
5	Julio Andres VARGAS SALDAÑA	Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS	Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo.
6	Cristopher Emanuel DAVILA ESPINOZA	Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo.
7	José Luis CHÁVEZ GRANADOS	Grupo de trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud)	Participación en el diálogo deliberativo.
8	Silvia Patricia NECIOSUP DELGADO	Grupo de Trabajo: Representante de la RON	Participación en el diálogo deliberativo.
9	Javier Teodoro SOSA CABEZAS	Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo.

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 Seguro Social de Salud - EsSalud.

XII. REFERENCIAS

1. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomarkers* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 25];9(1–6):461–73. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3233/CBM-2011-0176?download=true>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2025 May 25];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
3. Global Burden of Disease (GBD) [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>
4. Low G, Huang G, Fu W, Moloo Z, Girgis S. Review of renal cell carcinoma and its common subtypes in radiology. *World J Radiol* [Internet]. 2016 [cited 2025 May 25];8(5):484. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247714/>
5. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: Links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2016 Mar 7 [cited 2025 May 25];9:45–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022296/>
6. Yap NY, Rajandram R, Ng KL, Pailoor J, Fadzli A, Gobe GC. Genetic and Chromosomal Aberrations and Their Clinical Significance in Renal Neoplasms. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 May 25];2015(1):476508. Available from: [/doi/pdf/10.1155/2015/476508](https://doi/pdf/10.1155/2015/476508)
7. Mohamed MO, Al-Rubaye S, Reilly IW, McGoldrick S. Renal cell carcinoma presenting as an upper gastrointestinal bleeding. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Aug 14 [cited 2025 May 25];2015:bcr2015211553. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4550859/>
8. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2025 May 25];3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276433/>
9. Shinder BM, Rhee K, Farrell D, Farber NJ, Stein MN, Jang TL, et al. Surgical management of advanced and metastatic renal cell carcinoma: A multidisciplinary approach. *Front Oncol* [Internet]. 2017 May 31 [cited 2025 May 25];7(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620578/>
10. Rini BI, McDermott DF, Hammers H, Bro W, Bukowski RM, Faba B, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 May 25];4(1):81. Available from: <https://jitc.bmj.com/content/4/1/81>
11. Liu M, Wu H, Shangguan D, Jiang Y, Li X, Liu S, et al. Immunomodulatory Therapies for Renal Cell Carcinoma. *Protein Pept Lett* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2025 May 25];25(6):534–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848257/>
12. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 May 25];236(1):219–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636820/>
13. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 May 25];8(6):467–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18500231/>
14. Suzman DL, Agrawal S, Ning Y min, Maher VE, Fernandes LL, Karuri S, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *Oncologist* [Internet].

- 2019 Apr 1 [cited 2025 May 25];24(4):563–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541754/>
15. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 25];37(17):1470–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943124/>
 16. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 May 25];12(11):2777–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27398650/>
 17. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Decreto Supremo N°004-2022-SA - Aprobación del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
 18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 29];64(4):401–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/>
 19. Instituto Nacional de Salud del Perú (INS). Documento Técnico: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3930259/RJ No243-2022-Documento Tecnico Evalua.pdf.pdf?v=1670966916>
 20. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Internet]. 2024. Available from: <https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-visuals/gbd-compare>
 21. Agency International for Research on Cancer - World Organization of Health. Global Cancer Observatory [Internet]. 2024. Available from: <https://gco.iarc.fr/en>
 22. Ministerio de Salud del Perú (MINSA) - Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. 2019.
 23. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [cited 2024 May 21]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
 24. 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* [Internet]. 2011 Oct 29 [cited 2024 Jul 29];343(7829). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/>
 25. 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* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jul 29];119:126–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711912/>
 26. General Methods | IQWiG.de [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/methods-paper/>
 27. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jan;67(1):56–64.
 28. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 May 25];35(8):692–706. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753424006768>

29. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 May 25];20(1):71–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991070/>
30. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2025 May 25];385(8):683–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407342/>
31. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024 Apr 18 [cited 2025 May 25];390(15):1359–71. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2312695>
32. Boyle JJ, Pfail JL, Lichtbroun BJ, Singer EA. Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma: End Points, Outcomes, and Risk Assessments. JCO Precis Oncol [Internet]. 2023 Feb [cited 2025 May 25];7(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724413/>
33. Guo L, An T, Huang Z, Chong T. A network meta-analysis evaluating the efficacy and safety of adjuvant therapy after nephrectomy in renal cell carcinoma. BMC Urol [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 25];24(1):1–11. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-024-01441-8>
34. Mori K, Yanagisawa T, Fukuokaya W, Iwatani K, Matsukawa A, Katayama S, et al. Adjuvant immunotherapy in patients with renal cell carcinoma and urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. International Journal of Urology [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 May 25];31(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37840031/>
35. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Symeonides S, Hajek J, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-564: adjuvant pembrolizumab versus placebo for renal cell carcinoma. Oncologist [Internet]. 2023 Aug 17 [cited 2025 May 25];29(2):142–50. Available from: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/patient-reported-outcomes-in-keynote-564-adjuvant-pembrolizumab-v>

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 06 de mayo de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Kidney Neoplasms[Mesh] OR Kidney Neoplas*[tiab] OR Kidney Cancer*[tiab] OR Kidney Carcinom*[tiab] OR Kidney Tumo*[tiab] OR Renal Neoplas*[tiab] OR Renal Cancer*[tiab] OR Renal Carcinom*[tiab] OR Renal Tumo*[tiab] OR Nephroma*[tiab] OR Renal-Cell Carcinom*[tiab] OR Wilms[tiab] OR Clear Cell*[tiab] OR ccRCC[tiab]) AND (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[tiab] OR Lambrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	138

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 06 de mayo de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Kidney Neoplasms	86
	#2 (Kidney NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	1627
	#3 (Kidney NEAR/1 Cancer*):ti,ab,kw	708
	#4 (Kidney NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	661
	#5 (Kidney NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	290
	#6 (Renal NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	27
	#7 (Renal NEAR/1 Cancer*):ti,ab,kw	376
	#8 (Renal NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	1695
	#9 (Renal NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	248
	#10 Nephroma*:ti,ab,kw	6
	#11 (Renal-Cell NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	3363
	#12 Wilms:ti,ab,kw	244
	#13 Clear-Cell*:ti,ab,kw	1320

	#14	ccRCC:ti,ab,kw	165
	#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	5203
	#16	Pembrolizumab:ti,ab,kw	3226
	#17	Lambrolizumab:ti,ab,kw	2
	#18	Keytruda:ti,ab,kw	171
	#19	#16 OR #17 OR #18	3233
	#20	#15 AND #19	247

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 06 de mayo de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(mh:(kidney neoplasms) OR (kidney neoplas*) OR (kidney cancer*) OR (kidney carcinom*) OR (cancer de riñón) OR (cancer de rin*) OR (kidney tumo*) OR (renal neoplas*) OR (renal cancer*) OR (renal carcinom*) OR (renal tumo*) OR (cancer renal) OR (nephroma*) OR (nefroma*) OR (renal-cell carcinom*) OR (carcinoma de células renales) OR (carcinoma de células renais) OR (wilms) OR (clear cell*) OR (clelulas claras) OR (ccrcc)) AND ((pembrolizumab) OR (lambrolizumab) OR (keytruda)) AND (db:("LILACS"))	2

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed Fecha de búsqueda: 06 de mayo de 2024		Resultado
Población	#1	(Kidney Neoplasms[Mesh] OR Kidney Neoplas*[tiab] OR Kidney Cancer*[tiab] OR Kidney Carcinom*[tiab] OR Kidney Tumo*[tiab] OR Renal Neoplas*[tiab] OR Renal Cancer*[tiab] OR Renal Carcinom*[tiab] OR Renal Tumo*[tiab] OR Nephroma*[tiab] OR Renal-Cell Carcinom*[tiab] OR Wilms[tiab] OR Clear Cell*[tiab] OR ccRCC[tiab])	123,304
Valores y preferencias de los pacientes	#2	"Patient Preference"[Mesh] OR Patient*Preference*[title/abstract] OR Patient*Expectation*[title/abstract] OR Patient*Value*[title/abstract] OR Patient*View*[title/abstract] OR Patient*Perspective*[title/abstract] OR patient*perception*[title/abstract] OR Patient*Decision*[title/abstract]	11,219
Fórmula final	#3	#1 AND #2	26

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

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed Fecha de búsqueda: 06 de mayo de 2024		Resultado
----------	---	--	-----------

Población	#1	(Kidney Neoplasms[Mesh] OR Kidney Neoplas*[tiab] OR Kidney Cancer*[tiab] OR Kidney Carcinom*[tiab] OR Kidney Tumo*[tiab] OR Renal Neoplas*[tiab] OR Renal Cancer*[tiab] OR Renal Carcinom*[tiab] OR Renal Tumo*[tiab] OR Nephroma*[tiab] OR Renal-Cell Carcinom*[tiab] OR Wilms[tiab] OR Clear Cell*[tiab] OR ccRCC[tiab])	123,304
Intervención	#2	(Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[tiab] OR Lambrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab])	10,201
Tipo de estudio	#3	((((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*" [tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*" [tiab] AND ("mortgage debt*" [tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*" [tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*" [tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR	2,378,238

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

		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])))))))	
Fórmula final	#4	#1 AND #2 AND #3	16

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 16 de mayo de 2024	
Población	#1 ("ccRCC" [All Fields] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))	67,291
Intervención	#2 (pembrolizumab[Supplementary Concept] OR pembrolizumab*[tiab] OR keytruda[tiab] OR "MK-3475"[tiab])	10,180
Tipo de estudio	#3 (Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-tilit*[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*[ti] 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	271,334

		analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	
Fórmula final	#4	#1 AND #2 AND #3	25

Tabla 2. Búsqueda en LILACS

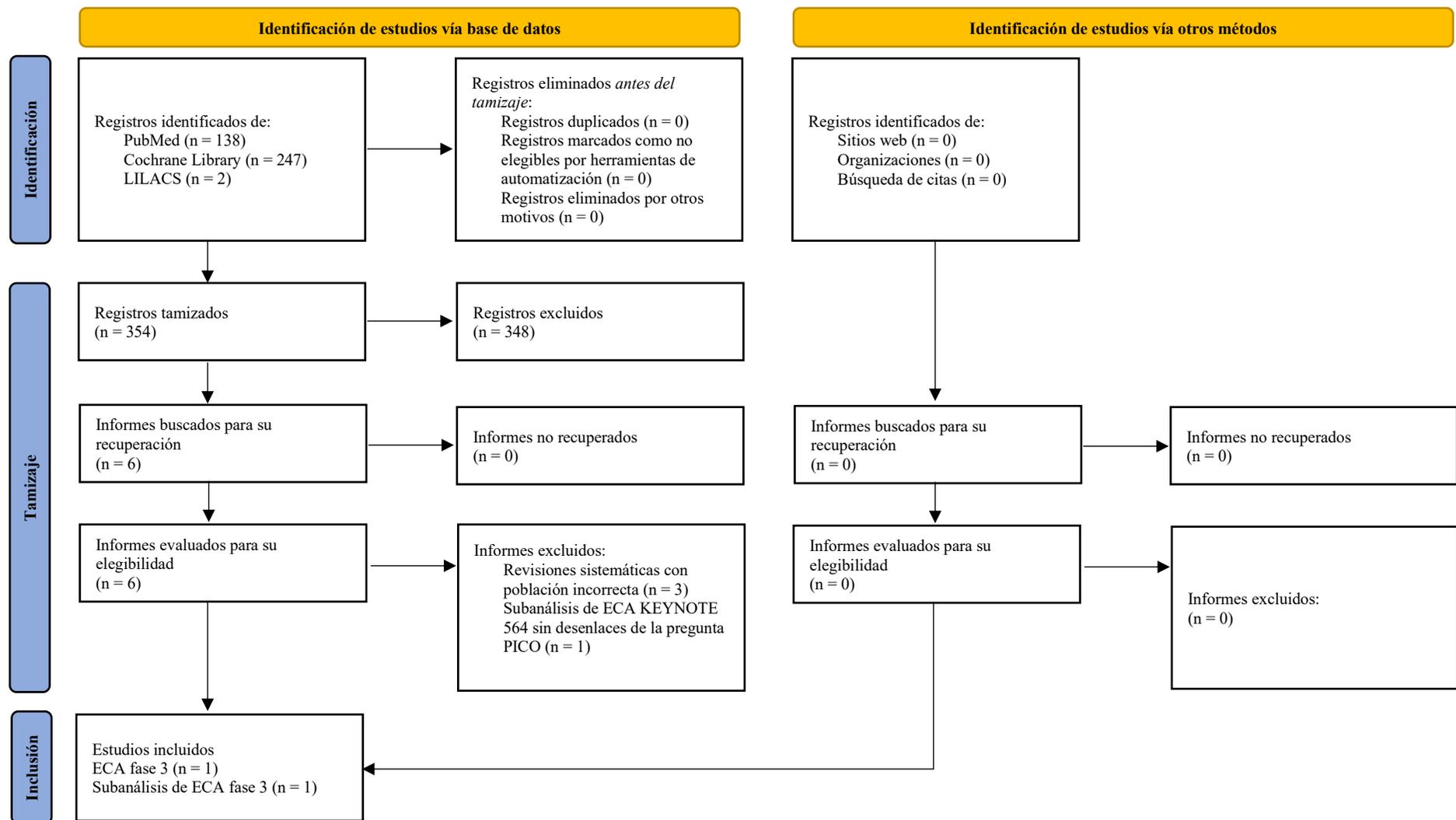
Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de mayo de 2024		Resultado
Estrategia	#1	("cancer renal" OR "cancinoma renal") AND (pembrolizumab OR keytruda) AND (db:("LILACS"))	2

Tabla 3. Búsqueda en BRISA

Base de datos	BRISA Fecha de búsqueda: 16 de mayo de 2024		Resultado
Estrategia	#1	("cancer renal" OR "cancinoma renal") AND (pembrolizumab OR keytruda) AND (db:("BRISA"))	3

ANEXO 2. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
Revisiones sistemáticas evaluadas a texto completo y excluidas		
1	Boyle et al. 2023 (32)	Revisiones sistemáticas con población incorrecta
2	Guo et al. 2024 (33)	
3	Mori et al. 2024 (34)	
4	Choueiri et al. 2024 (35)	Subanálisis de ECA KEYNOTE 564 sin desenlaces de la pregunta PICO

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

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1 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 aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global (seguimiento: mediana de 57.2 meses)	Choueiri et al. (2024)	a 	b 	c 		d 		
Calidad de vida		No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios (seguimiento: hasta los 43 meses)	Choueiri et al. (2024)	a 	b 	c 		d 		

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

- a. Se menciona una aleatorización, solo se describe que se utilizó un sistema digital mas no se describe la metodología empleada
- b. No se especifica la forma en la que se ocultó la aleatorización.
- c. Se permitió revelar las asignaciones del grupo de ensayo al investigador para apoyar las decisiones de tratamiento posteriores.
- d. Hubo una pérdida de >10% de participantes en cada brazo desde la aleatorización hasta el análisis.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Anexo 5a. Costeo de los procedimientos médicos empleados en la intervención

Código	Denominación	Nº	Porcentaje	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	12	100%	S/ 20.00	S/ 240.00
101003	EVALUACIÓN MÉDICA	2	100%	S/ 27.00	S/ 54.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	S/ 6.00	S/ 108.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	S/ 17.00	S/ 306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	S/ 6.00	S/ 108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ELECTROLITOS	18	100%	S/ 17.00	S/ 306.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	S/ 6.00	S/ 108.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	S/ 11.00	S/ 198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
82247	DOSAJE DE BILIRUBINA; TOTAL	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
82248	DOSAJE DE BILIRUBINA; DIRECTA	18	100%	S/ 14.00	S/ 252.00
82150	DOSAJE DE AMILASA	18	100%	S/ 15.00	S/ 270.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
84520	UREA	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	S/ 11.00	S/ 198.00
84295	SODIO	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
82435	DOSAJE DE CLORO	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	S/ 12.00	S/ 216.00
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	4	100%	S/ 40.00	S/ 160.00
84439	HORMONA TIROXINA (T4)LIBRE	4	100%	S/ 33.00	S/ 132.00
84481	TRİYODOTIRONINA T3, LIBRE	4	100%	S/ 47.00	S/ 188.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	S/ 434.00	S/ 868.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	2	100%	S/ 277.00	S/ 554.00
71270	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	S/ 389.00	S/ 778.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	S/ 729.00	S/ 729.00
Total procedimientos intervención					S/ 7,501.00

Fuente: INEN (2024), EsSalud (2018).

Elaboración: Equipo Técnico

Anexo 5b. Costeo de los medicamentos empleados en la intervención

Código	Principio activo	Dosificación	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje	Precio	Precio total ponderado
42699	S/ 306,317.90	25MG/1ML	AM	100 MG/4ML	35	50%	S/ 8,751.94	S/ 306,317.90
Total medicamentos comparación								S/ 306,317.90

Fuente: CATPREC

Anexo 5c. Costeo de los procedimientos médicos empleados en la comparación

Código	Denominación	Nº	Porcentaje	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	12	100%	S/ 20.00	S/ 240.00
101003	EVALUACIÓN MÉDICA	2	100%	S/ 27.00	S/ 54.00
85014	HEMATOCRITO	4	100%	S/ 6.00	S/ 24.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	4	100%	S/ 17.00	S/ 68.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	4	100%	S/ 6.00	S/ 24.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ELECTROLITOS	4	100%	S/ 17.00	S/ 68.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	4	100%	S/ 6.00	S/ 24.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	4	100%	S/ 11.00	S/ 44.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
82247	DOSAJE DE BILIRUBINA; TOTAL	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
82248	DOSAJE DE BILIRUBINA; DIRECTA	4	100%	S/ 14.00	S/ 56.00
82150	DOSAJE DE AMILASA	4	100%	S/ 15.00	S/ 60.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
84520	UREA	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	4	100%	S/ 11.00	S/ 44.00
84295	SODIO	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
82435	DOSAJE DE CLORO	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	4	100%	S/ 12.00	S/ 48.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	S/ 434.00	S/ 868.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	2	100%	S/ 277.00	S/ 554.00
71270	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	S/ 389.00	S/ 778.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	S/ 729.00	S/ 729.00
Total procedimientos comparación					S/ 4,067.00

Fuente: INEN (2024), EsSalud (2018).

Elaboración: Equipo Técnico

Anexo 5d. Costeo de los medicamentos empleados en la comparación

La tabla 5d indica que no hay medicamentos asociados al comparador ya que, tal como estableció el especialista, en estas circunstancias no se le suministra nada al paciente.

Código	Principio activo	Dosificación	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje	Precio	Precio total ponderado
42699	S/ 306,317.90	25MG/1ML	AM	100 MG/4ML	35	50%	S/ 8,751.94	S/ 306,317.90
Total medicamentos comparación								S/ 0.00

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

N°	Nombres y Apellidos	Profesión / Experticia	Institución de procedencia	Rol
1	Fabriccio Jose VISCONTI LOPEZ	Médico cirujano	IETSI	Equipo metodológico
2	Lucy Jesus GENDRAU CASTILLO	Médico, gestión en salud	IETSI	Equipo metodológico
3	Victor Andrés VELASQUEZ RIMACHI	Médico especialista en epidemiología	IETSI	Equipo metodológico
4	Jose Alfredo ZAVALA LOAYZA	Médico especialista en epidemiología	IETSI	Equipo metodológico
5	Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Tecnóloga médica especialista en epidemiología	IETSI	Equipo metodológico
6	Teresa Elizabeth SUAREZ CARDENAS	Médica especialista en Gestión en Salud	DGAIN	Grupo de Trabajo: Representante de la DGAIN
7	Julio Andres VARGAS SALDAÑA	Médico especialista en Oncología Médica	HNERM	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS - EsSalud
8	Cristopher Emanuel DAVILA ESPINOZA	Químico Farmacéutico especialista en Farmacia Clínica	DIGEMID	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID
9	José Luis CHÁVEZ GRANADOS	Economista	EsSalud	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS
10	Silvia Patricia NECIOSUP DELGADO	Médica especialista en Oncología Médica	INEN	Grupo de Trabajo: Representante de la RON
11	Javier Teodoro SOSA CABEZAS	Químico Farmacéutico	DPCAN	Grupo de Trabajo: Representante del DPCAN

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Nº	Nombres y Apellidos	Rol	Tipo de interés declarado	Limitación para la participación
1	Fabriccio Jose VISCONTI LOPEZ	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
2	Lucy Jesus GENDRAU CASTILLO	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
3	Victor Andrés VELASQUEZ RIMACHI	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
4	Jose Alfredo ZAVALA LOAYZA	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
5	Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
6	Teresa Elizabeth SUAREZ CARDENAS	Grupo de Trabajo: Representante de la DGAIN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
7	Julio Andres VARGAS SALDAÑA	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
8	Cristopher Emanuel DAVILA ESPINOZA	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
9	José Luis CHÁVEZ GRANADOS	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud)	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
10	Silvia Patricia NECIOSUP DELGADO	Grupo de Trabajo: Representante de la RON	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
11	Javier Teodoro SOSA CABEZAS	Grupo de Trabajo: Representante del DPCAN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna

ANEXO 8. MARCO DE LA EVIDENCIA PARA LA DECISIÓN (EtD)

PREGUNTA CLÍNICA

Población	Adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia*, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0–1
Intervención	Pembrolizumab como tratamiento adyuvante
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

*Tumor estadio II con grado nuclear 4 o diferenciación sarcomatoide, estadio III o mayor, metástasis en ganglio linfático regional o estadio M1 sin evidencia de enfermedad.

EVALUACIÓN

La evidencia para responder a la pregunta PICO proviene del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-564, cuyos resultados fueron reportados en dos publicaciones.

El resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo se detalla a continuación:

Necesidad clínica ¿Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME?				
Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Existe alternativa <input checked="" type="radio"/> No existe alternativa	Las GPC más recientes especializadas en cáncer de renal, incluyendo las realizadas por NCCN y ESMO, recomiendan el uso de pembrolizumab como adyuvancia para la población objetivo. La única alternativa disponible es el cuidado de soporte el cual se encuentran disponible en el PNUME 2023.			Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Existe una alternativa de tratamiento en nuestro contexto? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo acordaron que no existe una alternativa de tratamiento disponible.
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?				
Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No lo sé	Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia	Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos	Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? Los miembros del grupo de trabajo brindaron por

	<p>Sobrevida global – alto riesgo (mediana de seguimiento: 57.2 meses) [CRÍTICO]</p>	<p>5 menos por cada 100 (de 17 menos a 19 más) ⊕○○○ Muy baja</p>	<p>Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</p>	<p>mayoría como juicio de valor a favor de “no lo sé”.</p>
	<p>Sobrevida global – M1 NED (mediana de seguimiento: 57.2 meses) [CRÍTICO]</p>	<p>11 menos por cada 100 (de 21 menos a 15 más) ⊕○○○ Muy baja</p>	<p>Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</p>	
<p>Efectos indeseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</p>				
Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ● No lo sé 	<p>Desenlace (seguimiento) [importancia]</p>	<p>Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia</p>	<p>Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos</p>	<p>Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</p> <p>Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo valoraron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa fue “no lo sé” y “pequeño”. Se decidió por la opción más conservadora “no lo sé”.</p>
	<p>Eventos adversos serios (seguimiento: hasta los 43 meses) [CRÍTICO]</p>	<p>9 más por cada 100 (de 4 más a 16 más) ⊕○○○ Muy baja</p>	<p>Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</p>	
<p>Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos?</p>				
Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido 	<p>La certeza de evidencia de todos los desenlaces críticos (sobrevida global y eventos adversos serios) fueron valorados como muy baja.</p>			<p>Para valorar la certeza de la evidencia global se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Siguiendo lo establecido en el manual, el grupo metodológico consideró que la certeza global de la evidencia era muy baja.</p>
<p>Balance de efectos</p>				

¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o a la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece a la comparación ○ Probablemente favorece a la comparación ● No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ No lo sé 		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? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo opinaron que el balance de los efectos “no favorece ni la intervención ni la comparación” .
Nivel de innovación		
¿Cuál es el estado de innovación de la TS?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● TS no innovadora ○ TS innovadora 	Ninguno de los desenlaces evaluado alcanzó una certeza al menos moderada.	La TS fue clasificada como no innovadora no generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, no se obtuvo ningún desenlace de certeza al menos moderada.
Equidad		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducida ○ Probablemente reducida ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentada ○ Aumentada ○ Varía ● No lo sé 	No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de pembrolizumab en la población objetivo de esta ETS-EMC.	Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría las inequidades en salud? Así, después de una votación, los miembros del grupo de trabajo consideraron que el uso de pembrolizumab probablemente aumentada”, “aumentada” y “no lo sé” en la equidad en salud. Se decidió por la opción más conservadora “no lo sé” .
Recursos necesarios		
¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros mínimos ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ● Varía ○ No lo sé 	Variante clínica	Recursos necesarios costeados (S/)		Costos incrementales (S/): B-A	<p>El análisis de costos basado en el precio del medicamento indica que la adyuvancia con pembrolizumab para pacientes adultos con el diagnóstico de cáncer renal de células claras operado por nefrectomía parcial o radical o metastasectomía con alto riesgo de recurrencia, ECOG 0-1, sin terapia sistémica previa, en comparación con la no adyuvancia, genera un incremento en los costos por paciente al año de S/ 309,751.90 soles. Los miembros del grupo de trabajo consideraron la opción de “varía”.</p>
	Adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1	Alternativa comparadora: No adyuvancia (A)	Alternativa de interés: adyuvancia con pembrolizumab (B)		
		S/ 4,067.00	S/ 313,818.90	S/ 309,751.90	
Costoefectividad					
¿Los resultados de costoefectividad favorecen a la intervención o a la comparación?					
Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece a la comparación ○ Probablemente favorece a la comparación ○ No favorece ni a la intervención ni a la comparación ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ● No hay estudios incluidos 	<p>Los economistas del equipo de trabajo de IETSI tras su análisis de costos indicaron que no se identificaron estudios de costoefectividad luego de la búsqueda sistemática nivel local o regional.</p>			<p>Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La costoefectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo consideraron la opción de “no hay estudios incluidos”.</p>	

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación en contra de la intervención ○	Recomendación a favor de la intervención ●
---	---

CONCLUSIÓN

Recomendación

En adultos con cáncer renal de células claras, con alto riesgo de recurrencia, sometidos a nefrectomía parcial, radical o metastasectomía, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1, se recomienda el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Dado que la evidencia disponible es de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen pembrolizumab como tratamiento adyuvante en la población definida en la pregunta PICO deberán generar evidencia sobre su eficacia clínica y seguridad, la cual será remitida anualmente a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). Esta información se utilizará en la reevaluación de la recomendación dentro de un plazo de 2 años.