



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO
DE PRIMERA LÍNEA DE ADENOCARCINOMA DE PULMÓN
METASTÁSICO CON EGFR NEGATIVO, ALK NEGATIVO, Y PD-L1 \geq 50 %**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Verónica Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Akram Hernández Vásquez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de pembrolizumab como primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR negativo, ALK negativo, y PD-L1 ≥ 50 %. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 059-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
CEA	Cost-Effectiveness Analysis Registry
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.
EQ-5D	Instrumento europeo de calidad de vida – 5 dimensiones
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-Análisis

MESH	Medical Subject Headings
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
NICE	National Institute of Care and Health Excellence
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
pCODR	Comité Canadiense de Expertos en Drogas
PD-1	Receptor de muerte programada
PD-L1	Ligando del receptor de muerte programada
pERC	Comité Experto de Revisiones
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Riesgo relativo
RS	Revisiones Sistemáticas
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II. INTRODUCCIÓN.....	11
A.ANTECEDENTES.....	11
B.ASPECTOS GENERALES	13
C.TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	14
III. METODOLOGÍA.....	16
A.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
B.TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17
IV. RESULTADOS.....	18
A.SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B.DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	21
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	23
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	25
V. DISCUSIÓN.....	30
VI. CONCLUSIONES.....	35
VII. RECOMENDACIONES.....	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	41

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón es la tercera neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada, pero la causa más común de muerte relacionada con el cáncer. Cada año, 1.5 millones de personas fallecen de cáncer de pulmón en todo el mundo, y en Perú, se estima que cada año se producen más de 2700 casos nuevos y 2500 muertes.
- El cáncer de pulmón se divide en cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El CPCNP, se divide en tres subtipos histológicos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Así, el adenocarcinoma representa el 38.5 % de todos los casos de cáncer de pulmón, el carcinoma de células escamosas representa el 20 % y el carcinoma de células grandes representa el 2.9 %. Con frecuencia el cáncer de pulmón suele ser asintomático al momento del diagnóstico y se pueden diagnosticar de manera incidental. El tratamiento del cáncer de pulmón depende del tipo celular, estadio tumoral, características moleculares, y de la condición clínica del paciente. En general, el tratamiento para el cáncer de pulmón en estadios tempranos es la cirugía, mientras que en estadios avanzados se indican terapias sistémicas o paliativas.
- En la actualidad, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud existe quimioterapia (carboplatino, pemetrexed, cisplatino, gemcitabina, y paclitaxel) como terapia sistémica para pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Sin embargo, existen pacientes con características específicas cuyos tumores tienen un alto nivel de expresión del ligando del receptor de muerte celular programada tipo 1 (PD-L1, del inglés Programmed Death-ligand 1) en quienes las terapias sistémicas inmunes anti PD-1 como primera línea de tratamiento podrían suponer un mayor beneficio. Así, surge la necesidad de evaluar nuevas alternativas que pudieran ser de mayor beneficio frente a la quimioterapia para dichos pacientes.
- Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG que se une a una proteína transmembrana denominada receptor de la muerte celular programada tipo 1 (PD-1, del inglés *Programmed cell death protein 1*) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2. Ha sido aprobado para su comercialización por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) como monoterapia para el tratamiento de primera línea del CPCNP metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) \geq 50 % sin mutaciones tumorales positivas del receptor del factor de

crecimiento epidermal (EGFR, por sus siglas en inglés) o linfoma quinasa anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés).

- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab comparado con quimioterapia, en pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo.
- En el presente dictamen se incluye la revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto al uso de pembrolizumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo. Se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC), tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III de etiqueta abierta (Keynote 024) junto con sus resultados de calidad de vida. A la fecha, la evidencia detrás de las GPC, ETS, y RS, se basa en los resultados del ensayo Keynote 024, el cual ha sido considerado como la evidencia central del presente dictamen. En el Keynote 024 (Reck et al., 2016) se observó una diferencia de 4.3 meses en las medianas de sobrevida libre de progresión (SLP), con una mediana de 10.3 meses (IC 95 %: 6.7 - no alcanzable) en el grupo de pembrolizumab y de 6.0 meses (IC 95 %: 4.2-6.2) en el grupo de quimioterapia. Asimismo, se observó una disminución en el riesgo instantáneo de progresión para los pacientes en el grupo de pembrolizumab (HR para progresión o muerte: 0.50; IC 95 % 0.37-0.68; $p < 0.001$). En relación a la sobrevida global (SG), se observó una disminución del riesgo instantáneo en el grupo de pembrolizumab en comparación al grupo de quimioterapia (HR de muerte 0.60; IC 95 %: 0.41-0.89; $p = 0.005$). Sin embargo, no se alcanzó la mediana de sobrevida global para ninguno de los dos grupos y el estudio fue culminado tempranamente.
- Es importante precisar que, en el estudio Keynote 024 el desenlace primario fue la SLP y a la fecha de su publicación no ha mostrado un beneficio neto considerable en desenlaces de importancia clínica como la SG o la calidad de vida dentro de un estudio cuyos resultados podrían estar sobreestimados. Asimismo, un 44 % de pacientes del grupo de quimioterapia fueron asignados a recibir pembrolizumab luego de haber progresado la enfermedad, es decir existió un cruzamiento importante de pacientes que podría influir en los resultados del estudio.
- Se estima que los ECA que se culminan tempranamente (truncados), como el Keynote 024, tienen un alto riesgo de sobreestimar los resultados. Según Bassler et al., se calcula que esta sobreestimación es cercana al 30 % del valor estimado de riesgo relativo (RR) por un ECA no truncado. Así, el equipo técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) calculó el RR de la SG y la SLP a los doce meses de seguimiento con los valores reportados en el Keynote 024 (Reck et al., 2016) y calculó el RR tomando en cuenta la sobreestimación por provenir de un ensayo truncado. Con ello, se observó que no

existe diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y quimioterapia. Adicionalmente, a pesar que en el Keynote 024 se realizaron dos análisis interinos, estos no estuvieron programados a priori en el protocolo, ni se aplicó un método que considerara la inflación del error tipo I (error tipo alfa o falso positivo). Todas estas limitantes pueden llevar a que los hallazgos en relación a pembrolizumab reportados del Keynote 024 no sean confiables y no demuestren un efecto claramente positivo en desenlaces de importancia clínica.

- Con respecto a los resultados de seguridad, el estudio Keynote 024, mostró que 73.4 % versus 90.0 % de los pacientes que recibieron pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente, presentaron eventos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento. Por su parte, los eventos adversos de grado 3-5 se presentaron en el 26.6 % y 53.3 % de paciente del grupo de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Los eventos serios de cualquier tipo ocurrieron en el 21.4 % y 20.7 %; así como, aquellos de grado 3-5 en el 18.8 % y 19.3 %, para pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Los eventos adversos que condujeron a interrupción del tratamiento se dieron en 7.1 % de tratados con pembrolizumab y 10.7 % con quimioterapia.
- Del total de eventos relacionados con el tratamiento que ocurrieron en más del 10 % de pacientes en cualquier grupo de tratamiento, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-5, que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente, fueron: anemia (1.9 % vs. 19.3 %), neutropenia (0 % vs. 13.3 %), reducción del conteo de neutrófilos (0 % vs. 4.0 %), disminución de plaquetas (0 % vs. 6.0 %), y trombocitopenia (0 % vs. 5.3 %). Además, los eventos adversos de tipo inmune ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con pembrolizumab (29.2 %) comparado con quimioterapia (4.7 %). En el grupo de pembrolizumab, los eventos adversos inmunes grado 3 o 4 ocurrieron en el 9.7 % versus el 0.7 % en el grupo que recibió quimioterapia; siendo estos eventos: reacciones dérmicas (3.9 %), neumonitis (2.6 %), colitis (1.3 %), hipofisis (0.6 %), nefritis (0.6 %), pancreatitis (0.6 %), y diabetes mellitus tipo 1 (0.6 %) en el grupo que recibió pembrolizumab; y neumonitis (0.7 %) en el grupo de quimioterapia. Es decir, existe una mayor proporción de eventos hematológicos en pacientes tratados con quimioterapia y una mayor proporción de eventos inmunes en el grupo de pembrolizumab que debe ser valorada para determinar la razón riesgo/beneficio de estas terapias.
- Los resultados de la evaluación de la calidad de vida del Keynote 024, publicados en otro artículo (Brahmer et al., 2017), fueron medidos mediante la aplicación de tres instrumentos: QLQ-C30, QLQ-LC13, y EQ-5D-3L. A la semana 15, se encontró una diferencia en las medias de los mínimos cuadrados de 7.8 puntos (IC 95 %: 2.9-12.8, $p=0.0020$) entre el promedio de cambio desde la línea de base en el resultado global de la salud del QLQ-C30, entre ambos grupos. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó los 10 puntos o más para que sea una diferencia

mínima clínicamente importante. Por su parte, los resultados del EQ-5D-3L obtuvieron un puntaje a las 15 semanas de 75.5 para pembrolizumab y de 72.7 para quimioterapia en la escala visual análoga, no obstante, la diferencia en la media de los mínimos cuadrados fue no significativa (3.9 puntos; IC 95 %: -0.7-8.4). Así, los resultados de este estudio sobre calidad de vida no muestran un beneficio con importancia clínica ni estadística, respectivamente, a favor de pembrolizumab, y que, a pesar del perfil de eventos adversos de ambos tratamientos, se observa que en ambas opciones no hay un deterioro de la calidad de vida.

- Los ECA, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento deben demostrar beneficios en desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la SG y la calidad de vida. El uso de desenlaces subrogados, como la SLP, deben ser validados previamente para establecer si son sustitutos de la SG. No obstante, la validez de la SLP como un desenlace clínicamente relevante, no ha sido establecida dentro del estudio Keynote 024. Asimismo, se esperaría que la reducción en la progresión de la enfermedad mejore la calidad de vida. A pesar de ello, los resultados sobre calidad de vida derivados del Keynote 024, no muestran ningún beneficio con importancia clínica a favor de pembrolizumab.
- Las guías de práctica clínica del NCCN, ESMO y ASCO concuerdan en recomendar el uso de pembrolizumab con similar fuerza de recomendación en pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo. No obstante, es de notar que todas estas guías se basan en la evidencia proveniente del estudio Keynote 024.
- Respecto a las evaluaciones de tecnologías sanitarias elaboradas por el *Pan-Canadian Oncology Review* (Canadá), NICE (Reino Unido), y AEMPS (España), todas recomiendan el uso de pembrolizumab en la población de interés del presente dictamen. No obstante, tanto NICE como el *Pan-Canadian Oncology Review* condicionan su recomendación a un descuento sobre el precio de pembrolizumab, por lo que, no es posible valorar el efecto de esta decisión ni extrapolar la información al contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud). Este condicionamiento de cobertura en sistemas sanitarios de países de altos ingresos, resulta relevante para conocer los costos directos derivados del uso de la tecnología a nivel local que permita establecer si pembrolizumab es costo-efectivo dentro del contexto de EsSalud.
- Así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico neto de pembrolizumab sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como, la supervivencia global o la calidad de vida. Siendo así, se espera que los resultados finales de estudios como el Keynote 042 y la realización de otros ensayos aplicados a la población de interés con buen diseño y mayor tiempo de

seguimiento, permitan disponer de evidencia sólida que pueda respaldar el uso de pembrolizumab en una población de pacientes oncológicos tan específica como la incluida en la pregunta PICO del presente dictamen.

- Finalmente, la falta de un sustento técnico a favor de pembrolizumab, no justificaría la inversión de recursos en esta tecnología de alto costo (costo anual de la medicación cercano a 450 mil soles por paciente) sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente a los agentes quimioterapéuticos basados en platino que se encuentran actualmente incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab como primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 ≥ 50 %. Esta evaluación se realiza a partir de dos solicitudes, una formulada por el Dr. César Augusto Torres Mattos, médico oncólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y otra, por el Dr. Renzo Mauricio Salas Rojas, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quienes siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico pembrolizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Red Prestacional Almenara:

P	Paciente con adenocarcinoma de pulmón metastásico PD-L1 ≥ 50 %, EGFR (-), ALK (-), sin tratamiento previo, con ECOG 0-1, poco sintomático, y adecuada función hematológica, hepática, y renal
I	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas por vía EV, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable
C	Quimioterapia basada en platino
O	Sobrevida libre de progresión (PFS) Sobrevida global (OS) Tasa de respuesta objetiva (ORR) Duración de la respuesta (DOR)

Red Prestacional Rebagliati:

P	Paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadio clínico IV con expresión positiva de PD-L1 ≥ 50 % que no hayan recibido tratamiento previo, EGFR no mutado, ALK negativo, ECOG 0-1
----------	---

I	Pembrolizumab 2 mg/kg/c 3 semanas o 200 mg c/3 semanas
C	Carboplatino paclitaxel
O	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de las preguntas PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez, del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, miembro del Grupo de Expertos del IETSI; y representantes del equipo evaluador del IETSI-ESSALUD. Las reuniones sostenidas ayudaron a combinar los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales, a la misma población, intervención y comprador, lo que podrá satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron a la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Paciente adulto con adenocarcinoma de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 ≥ 50 %, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0-1
I	Pembrolizumab
C	Quimioterapia basada en platino
O	Sobrevida global (SG)* Sobrevida libre de progresión (SLP)** Calidad de vida Eventos adversos

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece.

** Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento del paciente.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es la tercera neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada, después del cáncer de mama y de próstata, pero es la causa más común de muerte relacionada con el cáncer (Diniz Gomes, Gold, Gibbons, & Eapen, 2016). Cada año, 1.5 millones de personas fallecen de cáncer de pulmón en todo el mundo (Diniz Gomes et al., 2016). En Perú, se estima que cada año se producen más de 2700 casos nuevos y 2500 muertes (Ferlay et al., 2013). Alrededor del 70 % de los pacientes serán diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad y solo el 15 % sobrevivirán luego de cinco años de haber sido diagnosticados (Diniz Gomes et al., 2016).

El principal factor de riesgo es el consumo de tabaco, el cual está asociado en nueve de cada diez casos de cáncer de pulmón (Diniz Gomes et al., 2016). Asimismo, el cáncer de pulmón rara vez se diagnostica en menores de 35 años, y tanto la incidencia como la mortalidad aumentan exponencialmente hasta los 75 años, cuando se alcanza el pico máximo (Diniz Gomes et al., 2016).

El cáncer de pulmón se clasifica en dos grupos histológicos principales: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (Inamura, 2017). El CPCP es un tumor maligno derivado de células que exhiben características neuroendocrinas y representa el 15 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Por su parte, el CPCNP, representa el 85 % restante de los casos y se divide en tres subtipos histológicos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes (Dela Cruz, Tanoue, & Matthay, 2015; Inamura, 2017). Solo el adenocarcinoma representa el 38,5 % de todos los casos de cáncer de pulmón, el carcinoma de células escamosas representa el 20 % y el carcinoma de células grandes representa el 2,9 % (Dela Cruz, Tanoue, & Matthay, 2011).

El cáncer de pulmón suele ser asintomático al momento del diagnóstico y se puede encontrar de manera incidental en estudios radiológicos indicados por otros motivos. Si los síntomas están presentes, a menudo están relacionados con la localización y la aparición de síndromes paraneoplásicos. Los síntomas más comunes incluyen tos, disnea, dolor y pérdida de peso. Cuando el CPCNP se encuentra avanzado, los lugares frecuentemente afectados son los ganglios intratorácicos, pleura, pulmón contralateral, hígado, glándulas suprarrenales, hueso y cerebro (Diniz Gomes et al., 2016).

El tratamiento del cáncer de pulmón depende de distintos factores. Así, dentro de los CPCNP, los adenocarcinomas son subagrupados según estadio tumoral, características moleculares, genes codificados, y de la condición clínica del paciente, lo cual incidirá en la decisión terapéutica. El tratamiento de elección en estadios tempranos es quirúrgico, mientras que en estadios avanzados se indican terapias sistémicas o paliativas. En la actualidad, los factores claves que influyen en la elección del tratamiento inicial para

CPCNP avanzando incluyen (Lilenbaum, 2017): a) la extensión de la enfermedad y la presencia o ausencia de síntomas relacionados con el sitio de la metástasis; b) histología escamosa versus no escamosa; c) la presencia de mutaciones genéticas como EGFR o ALK; y, d) la presencia de un alto nivel de expresión PD-L1. Dado lo anterior, es importante que los pacientes con cáncer de pulmón sean adecuadamente tipificados debido a que estas distinciones son esenciales para la estadificación, tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

En la actualidad, dentro de las terapias sistémicas incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se cuentan con esquemas de tratamiento para el CPCNP con EGFR mutado, y para aquellos no mutados, se disponen de regímenes de quimioterapia basada en platino como tratamiento de elección de primera línea. Sin embargo, en los últimos años se autorizaron para comercialización diversas terapias sistémicas inmunes que han sido propuestas como una alternativa terapéutica de primera línea en subgrupos específicos de pacientes que presentan ciertas características, tales como, la ausencia de mutaciones en ciertos genes o la sobreexpresión de ligando proteicos. Ante ello, existe nueva evidencia que debe ser evaluada que determine si las nuevas alternativas terapéuticas presentan un mejor beneficio clínico frente a la quimioterapia en pacientes que por sus características específicas sean candidatos a recibirlas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento comparado con quimioterapia basada en platino en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Pembrolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG que se une a una proteína transmembrana denominada receptor de la muerte celular programada tipo 1 (PD-1, del inglés *Programmed cell death protein 1*) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2017). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que ha demostrado su acción en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras

células en el microambiente tumoral (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2017).

Pembrolizumab ha sido aprobado para su comercialización en los Estados Unidos por la FDA, y en Europa por la EMA como monoterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) \geq 50 % sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2017; US Food Drug Administration (FDA), 2016). En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada su comercialización dentro del país con número de registro sanitario R.S.: BE01015 hasta el 28 de agosto de 2020 (Dirección General de Medicamentos, 2017b).

Se recomienda que el tratamiento con pembrolizumab se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer. Para lo cual, se debe seleccionar a los pacientes con cáncer de pulmón, de acuerdo a la expresión tumoral de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada. En pacientes con cáncer de pulmón que no han sido tratados previamente, se recomienda una dosis de 200 mg administrado por vía endovenosa durante 30 minutos cada tres semanas hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2017).

Los estudios han reportado los grados de toxicidad de pembrolizumab mediante los Criterios de Terminología Comunes para Acontecimientos Adversos del *National Cancer Institute* versión 4 (CTCAE del NCI v.4) (US Department of Health and Human Services, 2010). En pacientes que recibieron pembrolizumab, se han notificado casos de neumonitis con casos mortales, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, y reacciones asociadas a la perfusión (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2017). Estos eventos adversos pueden tener una gravedad de grado 2 a 4 que requieran la suspensión definitiva del tratamiento (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2017).

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), Pembrolizumab (Keytruda®) está disponible a un costo de S/ 15 800 por cada vial de 100 mg/4 ml (Dirección General de Medicamentos, 2017a). Por lo tanto, tomando en consideración el uso de 200 mg cada tres semanas, se requerirán un total de 32 viales cuyo costo anual total asciende a S/ 444 928 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento comparado con quimioterapia basada en platino en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA de Estados Unidos, la EMA, y la DIGEMID en el Perú.

Se empleó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, MEDLINE vía OVID, EMBASE, *Web of Science* (WOS), Scopus, *Cochrane Library*, EconLit, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEA). Se realizó adicionalmente, una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), The Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de los Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en oncología: National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology, American Cancer Society, European Society for Medical Oncology, Association of Cancer Physicians, Association of European Cancer Leagues, Cancer Australia, Cancer Council Australia, Canadian Cancer Society, Health Canada, e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú).

Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se

emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre para cada una de las bases de datos. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica, se describen en el Anexo 1.

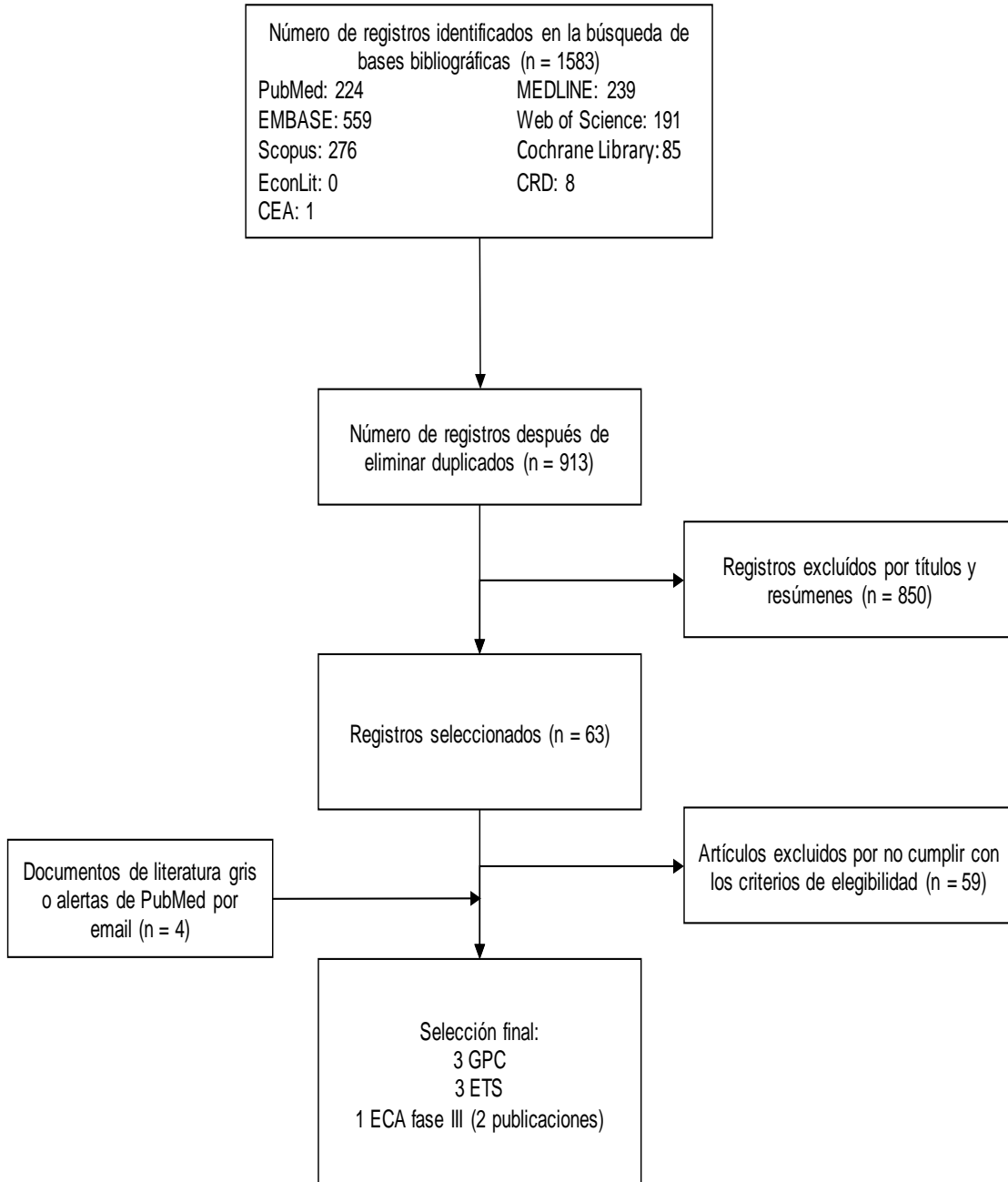
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso que las RS identificadas fueran de baja calidad o no solo incluyeran ECA fase III, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 20 de octubre de 2017.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica hasta el 20 de octubre de 2017 sin restricción temporal, relacionada al uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión:

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network. (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2018).
- Novello et al. (2016). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5): v1–v27.
 - eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (1): Treatment Recommendations and Revised ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Grading (Junio 2018).
 - eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Algorithms (Junio 2018).
- Hanna et al. (2017). Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 35(30), 3484-3515.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH Pan-Canadian Oncology Review. (2017). Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line).
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA447].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. IPT, 36/2017. V1.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA)

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS solo incluyeron al ensayo clínico Keynote 024 dentro de los estudios que responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen para los desenlaces de seguridad, por lo cual se optó por extraer y evaluar de forma independiente los resultados de pembrolizumab reportados en el Keynote 024.

- Ciccarese et al. (2017). The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: a meta-analysis of current studies. *Immunotherapy*, 9(7), 579-587.
- Zhang et al. (2017). Risk of Pneumonitis Associated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Mol Cancer Ther*, 16(8), 1588-1595.
- Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical Lung Cancer*. 2017;18(5):444-59.e1.
- Kim, B. J., Kim, J. H., & Kim, H. S. (2017). Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review. *Oncotarget*, 8(31), 51779-51785.
- Yu, D. P., Cheng, X., Liu, Z. D., & Xu, S. F. (2017). Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncology Letters*, 14(2), 1568-1580.

Ensayos Clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Keynote 024

- Reck et al. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375(19), 1823-1833.
- Brahmer et al. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. S1470-2045(17)30690-3.

Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrial.gov*

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El protocolo del siguiente ensayo clínico en curso, si bien considera que se incluirán pacientes con PD-L1 positivo, no especifica si los resultados serán reportados para el subgrupo de pacientes con PD-L1 \geq 50 %, por lo cual no responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- Merck Sharp & Dohme Corp (2016). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02220894 ("Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042),")

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network. (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2018) (National Comprehensive Cancer Network, 2017)

Es una guía sobre CPCNP elaborada por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en los Estados Unidos, basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de gradación (1, 2A, 2B, y 3).

La guía de manera general considera como opción terapéutica citotóxica inicial para el adenocarcinoma con ECOG 0-1 a la quimioterapia. Así, dentro de los agentes quimioterápicos considerados y que están incluidos dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, son los siguientes: carboplatino, pemetrexed, cisplatino, gemcitabina, y paclitaxel. En relación al CPCNP (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, y CPCNP no especificado) con PD-L1 \geq 50 % y EGFR, ALK, ROS1, BRAF negativos o desconocidos, el panel recomienda a pembrolizumab como terapia de primera línea. La evidencia que respalda dicha recomendación ha sido clasificada dentro de la categoría 1 y es respaldada por un ECA fase III (Keynote 024) que fue publicado por Rek et al., en 2016.

En relación con el rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que esta GPC describe de manera general que se realizó una búsqueda de la evidencia utilizando el motor de búsqueda PubMed, en la cual se priorizó ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de validación.

Asimismo, menciona que la evidencia incluida fue seleccionada por el panel revisor de NCCN. Entre las limitaciones de la metodología, se encuentran la búsqueda en una única base de datos bibliográfica (PubMed), la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de un proceso de revisión externa. Cabe mencionar que gran parte de los miembros del panel elaborador de la guía, reportaron recibir honorarios por parte de diversas empresas farmacéuticas.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación fuerte sobre el uso de pembrolizumab basándose en un ECA de fase III cuyos resultados serán discutidos más adelante (Keynote 024, publicado por Rek et al., 2016).

Novello et al. (2016). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5): v1–v27, y sus actualizaciones (Novello et al., 2016)

En la actualización del algoritmo de tratamiento 2017, se incluye el uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP estadio IV, EGFR/ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, y ECOG 0-1 (Recomendación de nivel I, Grado A)¹. Cabe precisar que, el algoritmo de tratamiento no es claro para establecer líneas terapéuticas y se puede observar que tanto la quimioterapia como pembrolizumab podrían ser una opción en pacientes con las características anteriores con una edad por debajo de 70 años.

En relación al rigor metodológico de esta guía, según los criterios de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, se observa que la selección de estudios y recomendaciones incluidas está en lineamiento con los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por expertos en especialidades oncológicas. Además, los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de EE. UU. A pesar que los estándares operacionales generales del desarrollo de las guías se encuentran publicados en la página web, cada guía en particular no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia considerada. Asimismo, tampoco se describe los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia, la cual permita evaluar la calidad de los estudios incluidos. Finalmente, se debe precisar que, las actualizaciones de la guía no tienen especificaciones metodológicas y se desconoce si en la elaboración de los documentos participaron los mismos integrantes del panel elaborador.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación fuerte sobre el uso de pembrolizumab, sin embargo, no se

¹ Nivel I: evidencia de al menos un estudio randomizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta-análisis de ECAs sin heterogeneidad. Grado A: evidencia fuerte para eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.

referencia la evidencia en la que se basa para formular el nuevo algoritmo de recomendaciones, tal vez, por tratarse de una actualización de la guía completa del 2016.

Hanna et al. (2017). Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 35(30), 3484-3515 (Hanna et al., 2017)

Esta GPC tuvo como propósito la actualización de las recomendaciones basadas en evidencia de la guía de 2015 sobre tratamiento sistémico en pacientes con CPCNP estadio IV, para lo cual se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible desde febrero 2014 a diciembre 2016 para identificar ECAs.

Dentro de las recomendaciones generales, la guía considera que los pacientes con CPCNP y ECOG 0-1 que reciben quimioterapia utilicen la combinación de dos drogas citotóxicas basadas en combinaciones de platino. Adicionalmente, como primera línea de tratamiento se incluye como opción terapéutica a pembrolizumab en pacientes con CPCNP no escamoso, sin mutación en el gen EGFR o ALK o ROS1, ECOG 0-1, PD-L1 \geq 50 % y sin contraindicaciones. Esta recomendación ha sido clasificada como evidencia de alta calidad y recomendación fuerte, basada en el estudio Keynote 024.

Según los criterios de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, esta GPC no proporciona suficiente información que permita conocer el rigor de la metodología empleada en la formulación de las recomendaciones y la aplicación de un riesgo beneficio. Asimismo, se debe considerar el potencial conflicto de interés declarado por los miembros del panel elaborador de la GPC.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

CADTH Pan-Canadian Oncology Review. (2017). Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line) (CADTH Pan-Canadian Oncology Review, 2017)

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (pCODR siglas del inglés Pan-Canadian Oncology Drug Review) realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con CPCNP. Esta evaluación se hizo mediante una revisión sistemática a cargo de expertos tanto clínicos como defensa del paciente.

A partir de los resultados de la evaluación, el pCODR recomienda financiar a pembrolizumab (Keytruda) condicional a la costo-efectividad para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzando, sin tratamiento previo, con expresión de

PD-L1 \geq 50 %, sin mutación del gen EGFR o translocación de ALK, y con buen estatus de ECOG.

Así, el pCODR concluye que pembrolizumab al precio actual y comparado con la quimioterapia, podría no ser costo-efectivo en pacientes con iguales características a la población de la pregunta PICO del presente dictamen, por ello considera que su financiamiento está condicionado a una reducción en el costo que le permita alcanzar un nivel de costo-efectividad aceptable para su sistema de salud. La evidencia en relación a la eficacia y seguridad evaluada por CADTH también proviene de los resultados del ensayo Keynote 024.

National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA447]. (National Institute for Health and Care Excellence, 2017)

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, el grupo evaluador de NICE recomienda el uso de pembrolizumab como una opción terapéutica en pacientes adultos con CPCNP bajo el cumplimiento de las siguientes condiciones: a) el tumor expresa PD-L1 \geq 50 % y no tiene mutaciones en el gen EGFR o ALK, y b) pembrolizumab es suspendido a los dos años de tratamiento ininterrumpido y no hay evidencia de progresión de la enfermedad, y c) la compañía fabricante de pembrolizumab aplica el descuento al precio del medicamento previamente acordado de manera confidencial (esquema de acceso del paciente).

La evidencia considerada en la ETS corresponde al Keynote 024 (ECA fase III) realizado por la compañía fabricante y comercializadora de pembrolizumab. Cabe indicar que este estudio se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar.

La recomendación del NICE incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar ya que se refiere al uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP y expresión de PD-L1 \geq 50 %, sin mutación del gen EGFR o translocación de ALK, con buen estatus de ECOG, siempre y cuando se cumplan las condiciones del acuerdo confidencial pactado con el fabricante al cual no se tiene acceso.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. IPT, 36/2017. V1 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre el uso de pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP.

Esta evaluación se hizo a partir de la información del Keynote 024 (ECA fase III) y se concluye que pembrolizumab ha demostrado eficacia superior a la quimioterapia basada en platino en el tratamiento del CPCNP metastásico en pacientes con una fuerte expresión de PD-L1 \geq 50 % y que no han sido tratados previamente. Asimismo, y dentro de las consideraciones finales se menciona que, el elevado impacto económico de pembrolizumab en la primera línea del CPCNP junto con el alto costo por año libre de progresión ganado, hace que sea necesario revisar el posicionamiento cuando se disponga de nuevos datos en la sobrevida global y pueda calcularse el costo por años de vida ganados.

Las conclusiones del informe incluyen a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar ya que se refiere al uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP y expresión de PD-L1 \geq 50 %, sin mutación del gen EGFR o translocación de ALK, y con buen estatus de ECOG.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Reck et al. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 375(19), 1823-1833 (Reck et al., 2016)

Es el único ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, multicéntrico y de etiqueta abierta (Keynote-024) en el cual se evaluó el uso de pembrolizumab en pacientes de 18 años a más (rango: 33 a 90 años) con PCNP estadio IV sin tratamiento previo, positividad para la expresión de PD-L1 (\geq 50 %) sin mutaciones sensibles EGFR o translocaciones ALK, performance status de 0-1 de la East Cooperative Oncology Group (ECOG), al menos una lesión medible según criterios RECIST (versión 1.1), y con al menos tres meses de esperanza de vida. Se aleatorizaron a 305 pacientes para recibir pembrolizumab (200 mg cada tres semanas en 35 ciclos) versus quimioterapia estándar con platino a elección de los investigadores durante cuatro o seis ciclos (carboplatino más pemetrexed, cisplatino más pemetrexed, carboplatino más gemcitabina, o carboplatino más paclitaxel), teniendo como desenlace primario a la sobrevida libre de progresión y como secundarios a la sobrevida global (SG), rango de respuesta objetiva y seguridad.

El estudio consideró como criterios de exclusión a pacientes que recibían glucocorticoides sistémicos (excluyendo los tratamientos de reemplazo de glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria), tratamiento inmunosupresor o si padecían de metástasis cerebrales no tratadas, enfermedad autoinmune activa para la que habían recibido tratamiento sistémico durante los dos años previos, enfermedad pulmonar intersticial activa, o antecedente de neumonitis tratada con glucocorticoides.

Las diferencias entre grupos en SLP y SG fue evaluado con el uso de un test log-rank estratificado. Los hazard ratio junto con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) fueron utilizados con el uso de un modelo proporcional-hazard de Cox con el método de Efrons. Diferencias en la tasa de respuesta fueron evaluadas con el uso del método estratificado de Miettinen y Nurminen. Se estratificaron los pacientes en base al score ECOG (0-1), tipo histológico del tumor (escamoso vs. no escamoso), y región de reclutamiento (Asia vs. no Asia). Cabe precisar que, un 43.7 % de pacientes aleatorizados a recibir quimioterapia recibieron posteriormente pembrolizumab luego de una progresión de la enfermedad. Se aplicó un nivel de significancia alfa a una cola de 2.5 %, según los autores, con la finalidad de controlar el error tipo I en el ensayo, asimismo, se reportan valores de significancia ajustados por múltiples comparaciones sin especificar el método empleado. Los resultados reportados en el estudio se basaron en un segundo análisis interino con 189 eventos de progresión o muerte, y 108 muertes que ocurrieron en la fecha de corte de la publicación, luego del cual el estudio fue truncado por recomendación del comité de monitorización de seguridad.

La información fue recolectada por los autores del estudio y personal de los centros del estudio, analizada por estadísticos de la empresa farmacéutica que produce la tecnología, e interpretada por autores y representantes de la empresa farmacéutica. Asimismo, empleados de la empresa farmacéutica participaron en la redacción del manuscrito.

Resultados en la sobrevida libre de progresión (SLP):

En los resultados del segundo análisis interino en la población por intención a tratar se obtuvo una mediana de SLP de 10.3 meses (IC 95 %: 6.7-no alcanzado) en el grupo tratado con pembrolizumab, y de 6.0 meses (IC 95 %: 4.2-6.2) en el grupo tratado con quimioterapia (HR para progresión o muerte 0.50; IC 95 % 0.37-0.68; $p < 0.001$). Además, el porcentaje estimado de pacientes vivos y que no tuvieron progreso de la enfermedad a los seis meses fue 62.1 % (IC 95 %: 53.8-69.4) en el grupo de pembrolizumab y de 50.3 % (IC 95 % 41.9-58.2) en el grupo de quimioterapia con una superposición entre ambos intervalos de confianza al 95 %. Adicionalmente, es de notar que, en un análisis por subgrupos, se halló que el HR de la SLP no fue estadísticamente significativo en mujeres (HR 0.75; IC 95 % 0.46-1.21), estado de fumador actual (HR 0.68; IC 95 %: 0.36-1.31), ni presencia de metástasis cerebrales al momento de la aleatorización (HR 0.55; IC 95 %: 0.20-1.56). Los resultados del SLP fueron evaluados con un nivel de significancia alfa a una cola de 2 %, sin mencionar las razones de este nivel de significancia y sin haberlo previsto claramente los ajustes de las significancias por múltiples comparaciones en el protocolo inicial registrado en ClinicalTrials.gov el 19 de mayo de 2014 (https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02142738/2014_05_19) ni en las modificaciones posteriores, lo cual podría estar sujeto a un sesgo relacionado con el investigador y el financiador durante el desarrollo del estudio en un contexto de un ensayo de etiqueta abierta; asimismo, los resultados de los intervalos de confianza son reportados al 95 %, lo cual sería contradictorio. Además, en el protocolo inicial registrado y publicado

en ClinicalTrials.gov el 19 de mayo de 2014 (https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02142738/2014_05_19), se reporta que el tiempo de medición final de los desenlaces sería a los dos años sin especificar cómo serán definidos. Así, en una versión posterior del protocolo del 06 de julio de 2017, recién se puede evidenciar la definición de cada uno de los desenlaces evaluados en el Keynote 024 (https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02142738/2017_07_06).

Resultados en la sobrevida global (SG):

Los resultados del segundo análisis interino en la población por intención a tratar, mostró a los seis meses, una tasa de SG de 80.2 % (IC 95 %: 72.9-85.7) en el grupo de pacientes tratados con pembrolizumab versus 72.4 % (IC 95 %: 64.5-78.9) del grupo tratado con quimioterapia con una superposición entre ambos intervalos de confianza al 95 % (HR 0.60; IC 95 %: 0.41-0.89). Los resultados de SG fueron ajustados con un nivel de significancia alfa a una cola de 1.18 % sin mencionar las razones de este nivel de significancia y sin haberlo previsto claramente los ajustes de las significancias por múltiples comparaciones en el protocolo inicial registrado en ClinicalTrials.gov el 19 de mayo de 2014 (https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02142738/2014_05_19) ni en las modificaciones posteriores, lo cual podría estar sujetos a un sesgo relacionado con el investigador y el financiador durante el desarrollo del estudio en un contexto de un ensayo de etiqueta abierta. Cabe resaltar que, no se alcanzó en ninguno de los grupos la mediana de sobrevida global (SG) al momento de la realización de este análisis.

Resultados en seguridad:

Se reportaron eventos adversos relacionados al tratamiento en el 73.4 % de pacientes tratados con pembrolizumab y en el 90 % de pacientes tratados con quimioterapia, presentándose eventos grado 3-5 en el 26.6 % de pacientes que recibieron pembrolizumab comparado con el 53.3 % que recibieron quimioterapia (26.6 % vs. 53.3 %). Los eventos serios de cualquier tipo ocurrieron en el 21.4 % y 20.7 %; así como, aquellos de grado 3-5 en el 18.8 % y 19.3 %, para pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Los eventos adversos que condujeron a interrupción del tratamiento se dieron en 7.1 % de tratados con pembrolizumab y 10.7 % con quimioterapia.

Del total de eventos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron en más del 10 % de pacientes en cualquier grupo, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-5 que se presentaron fueron: náusea (0 % vs. 2 %), anemia (1.9 % vs. 19.3 %), fatiga (1.3 % vs. 3.3 %), disminución del apetito (0 % vs. 2.7 %), diarrea (3.9 % vs. 1.3 %), neutropenia (0 % vs. 13.3 %), vómitos (0.6 % vs. 0.7 %), estomatitis (0 % vs. 1.3 %), reducción del conteo de neutrófilos (0 % vs. 4.0 %), incremento de la creatinina sanguínea (0 % vs. 0.7 %), disminución de plaquetas (0 % vs. 6.0 %), trombocitopenia (0 % vs. 5.3 %), disminución de la serie blanca (0 % vs. 2.0 %).

Los eventos adversos de tipo inmune ocurrieron en el 29.2 % de pacientes que recibieron pembrolizumab, y en un 4.7 % que recibieron quimioterapia. En el grupo de pembrolizumab, el 9.7 % tuvo eventos grado 3 o 4 versus el 0.7 % en el grupo que recibió quimioterapia. Se presentaron reacciones dérmicas (3.9 %), neumonitis (2.6 %), colitis (1.3 %), hipofisitis (0.6 %), nefritis (0.6 %), pancreatitis (0.6 %), y diabetes mellitus tipo 1 (0.6 %) en el grupo que recibió pembrolizumab; y neumonitis (0.7 %) en el grupo de quimioterapia.

Dentro de las limitaciones del estudio se puede considerar que, el elevado número de pacientes que cruzaron de la rama quimioterapia hacia la pembrolizumab puede haber influido en los resultados. Otra de las limitantes del estudio, es el tiempo de seguimiento corto en el cual se presentaron los resultados, para hacer una adecuada estimación de los resultados, considerando que a la fecha del segundo análisis interino no se había alcanzado la mediana de supervivencia global y que el estudio fue truncado. Cabe precisar que, un tiempo de seguimiento corto sumado al truncamiento no permitiría detectar eventos adversos raros o que pueden tardar en aparecer. Otro hallazgo importante es que, en mujeres, la SLP tuvo resultados no significativos (PFS) comparado con los hombres o con la población total. Sin embargo, se debe tener en cuenta que dicho hallazgo puede relacionarse con el tamaño de muestra y que el efecto podría ser sensible a los valores extremos.

Resultados en la calidad de vida:

Los resultados de calidad de vida del Keynote 024 fueron publicados por Brahmer et al., (2017), los cuales se describen en el estudio a continuación.

Brahmer et al., (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. S1470-2045(17)30690-3 (Brahmer et al., 2017)

Brahmer et al., en el 2017 publicaron los resultados de calidad de vida medidos en el ensayo Keynote 024. En el cual se aplicó el cuestionario básico de calidad de vida de la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (QLQ-C30, por sus siglas en inglés) con el módulo de cáncer de pulmón (QLQ-LC13), por sus siglas en inglés), y el EuroQol (EQ-5D-3L).

El QLQ-C30 mide cinco dimensiones funcionales (física, de rol, emocional, cognitiva, y social), tres síntomas (fatiga, dolor y náusea/vómito), una que evalúa el estado de salud global/calidad de vida, y también seis ítems individuales (disnea, alteración del sueño, pérdida de apetito, constipación, diarrea, y dificultades financieras). El QLQ-LC13 específicamente mide los síntomas asociados al cáncer de pulmón (tos, hemoptisis, disnea, y dolor en sitio específico) y síntomas relacionados al tratamiento (dolor de boca, disfagia, neuropatía periférica, y alopecia). Y el EQ-5D-3L evalúa cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor o disconfor, y ansiedad o depresión) y se obtiene una escala visual análoga del estado de salud general que va del cero (peor situación de salud) al cien (mejor situación de salud).

La calidad de vida fue evaluada por el cambio desde la línea basal hasta la semana 15 en el resultado global de la salud del QLQ-C30, y el tiempo hasta el deterioro del conjunto de síntomas formado por tos, dolor torácico y disnea en el QLQ-LC13 (definido como el tiempo hasta el primer inicio de una disminución de 10 puntos o más desde el inicio de la tos, dolor torácico o disnea, y confirmado por una segunda disminución adyacente de 10 puntos o más desde el basal en cualquiera de estos tres síntomas). Para el resultado global de salud del QLQ-C30 se consideró un promedio de cambio de la medición basal de 10 puntos o más como la diferencia mínima clínicamente importante.

El análisis para evaluar el cambio en la calidad de vida fue mediante el modelo de análisis de datos longitudinales restringidos. Este modelo asume una media común entre los grupos de tratamiento en la línea de base y una media diferente para cada tratamiento en cada uno de los puntos estimados luego de la línea de base. Los datos se presentaron como medias de los mínimos cuadrados, el cual es la diferencia en la media del grupo después de ajustar por covariables (estratificación y estado de variación en el tiempo de progresión). El cuestionario QLQ-C30 fue completado en la línea de base por el 96 % de pacientes tratados con pembrolizumab y 93 % en el grupo de quimioterapia, y a la semana 15, se completó en un 84 % y 79 %, para el grupo de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente.

A la semana 15, se encontró una diferencia en las medias de los mínimos cuadrados de 7.8 puntos (IC 95 %: 2.9-12.8, $p=0.0020$) entre el promedio de cambio desde la línea de base en el resultado global de la salud del QLQ-C30, entre ambos grupos. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó los 10 puntos o más para que sea una diferencia mínima clínicamente importante. Por otro lado, para el conjunto de síntomas de tos, dolor torácico y disnea, los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron una mejoría estadísticamente significativa. Por su parte los resultados del EQ-5D-3L obtuvieron un puntaje total a las 15 semanas en la escala visual análoga de 75.5 para pembrolizumab y de 72.7 para quimioterapia; no obstante, el análisis para evaluar el cambio en la calidad de vida, mostró que la diferencia en la media de los mínimos cuadrados no fue significativa (3.9 puntos; IC 95 %: -0.7-8.4).

La principal limitación de este estudio y en general de los estudios de etiqueta abierta en relación a desenlaces subjetivos como lo son la calidad de vida, es que estos podrían estar sujetos a sesgos por parte del paciente al tener conocimiento del grupo de intervención, así como también, a la de atribuir menores beneficios al tratamiento del grupo control o mayores beneficios cuando reciben un tratamiento distinto al cual habían sido asignados inicialmente (cruzamiento de rama). Complementariamente, existen algunas deficiencias metodológicas que se derivan del número de pacientes que no completaron el cuestionario a las 15 semanas de tratamiento, el cual además se encuentra desbalanceado (84 % para pembrolizumab y 79 % para quimioterapia), y la limitada duración del seguimiento.

En consecuencia, los resultados de calidad de vida medidos en el ensayo Keynote 024 muestran que el tratamiento con pembrolizumab no mejora la calidad de vida, al no obtener diferencias clínicamente importantes cuando se compara con los resultados del tratamiento con quimioterapia.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto al uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento del CPCNP con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %. En tal sentido, se identificaron tres GPC, dos ETS, dos RS, y un ECA fase III publicado por Reck et al., 2016, que incluyeron a la población de pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen.

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC, ETS, y RS incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos del estudio Keynote 024 (Reck et al., 2016) que evaluó el uso de pembrolizumab en pacientes de 18 años a más con CPCNP estadio IV sin tratamiento previo, positividad para la expresión de PD-L1 (\geq 50 %) sin mutaciones sensibles EGFR o translocaciones ALK, performance status de 0-1 de la East Cooperative Oncology Group (ECOG), al menos una lesión medible según criterios RECIST (versión 1.1), y con al menos tres meses de esperanza de vida.

En relación a las GPC, las tres guías identificadas (NCCN, ESMO y ASCO), recomiendan el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para CPCNP con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %. Todas estas guías brindan la recomendación basadas en el estudio Keynote 024, el cual es considerado como de alta calidad y la recomendación es considerada como fuerte, por las guías de práctica clínica.

Con respecto a las ETS realizadas por la pCODR, NICE y AEMPS, las tres recomiendan a pembrolizumab dentro de las alternativas de tratamiento para la población de pacientes de la pregunta PICO de este dictamen. Sin embargo, se observa que en todos los casos existe una preocupación y condicionamiento por la costo-efectividad de pembrolizumab. Así, basadas en las recomendaciones de la pCODR, la pERC considera que pembrolizumab no podría ser costo-efectivo al precio actual comparado con la quimioterapia y considera que su cobertura está condicionado a una reducción en el costo que le permita alcanzar un mejor nivel de costo-efectividad para el sistema de salud canadiense. Por su parte, el NICE considera su uso bajo la condición de que se mantenga un acuerdo de precios con la finalidad de reducir el costo del pembrolizumab en aras de mejorar su costo-efectividad. Finalmente, la AEMPS, menciona que, el elevado impacto económico de pembrolizumab junto con el alto costo por año libre de progresión ganado, hace necesario que se revise la recomendación del uso de pembrolizumab cuando se disponga de datos en la sobrevida global y pueda calcularse el costo por años de vida ganados.

El estudio Keynote es una ECA fase III aleatorizado, multicéntrico, etiqueta abierta de fase III y culminado tempranamente (truncado), que evaluó como desenlace primario a

la sobrevida libre de progresión (SLP) y como secundarios a la sobrevida global (SG), rango de respuesta objetiva y seguridad. Cabe precisar que, de los desenlaces incluidos en la pregunta PICO final del presente dictamen, el estudio Keynote 024 publicado por Reck et al., en 2016, no reportó resultados sobre calidad de vida, estos se reportaron en un artículo aparte por Brahmer et al., en 2017. Los resultados del estudio se basaron en un segundo análisis interino que mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mediana sobrevida libre de progresión de 10.3 meses (IC 95 %: 6.7 - no alcanzable) en el grupo de pembrolizumab y 6.0 meses (IC 95 %: 4.2-6.2) en el grupo de quimioterapia, y una disminución en el riesgo de progresión a favor de pembrolizumab (HR para progresión o muerte: 0.50; IC 95 % 0.37-0.68; $p < 0.001$). Asimismo, si bien se obtuvo una disminución en el riesgo muerte en el grupo de pembrolizumab (HR 0.60; IC 95 %: 0.41-0.89; $p = 0.005$), no se alcanzó en ninguno de los grupos las medianas de SG al momento de la realización del segundo análisis interino, por lo cual, se puede considerar que el tiempo de seguimiento para la obtención de estos resultados ha sido muy corto. A pesar de estas diferencias, se debe tener en consideración que en el estudio existió un cruzamiento importante del 44 % de pacientes que recibían quimioterapia y que recibieron posteriormente pembrolizumab, lo cual puede haber influir en los resultados, ya que un porcentaje importante de pacientes que ya venían recibiendo quimioterapia por un largo periodo pasan a recibir pembrolizumab. Además, a los seis meses se observó que permanecían vivos un 80.2 % (IC 95 %: 72.9-85.7) en el grupo de pembrolizumab y 72.4 % (IC 64.5-78.9) en el grupo de quimioterapia, por lo cual, considerando la superposición de los intervalos de confianza no es posible saber si estas diferencias sería estadística y clínicamente significativas al no tener los resultados finales del estudio.

Así, considerando que los resultados del Keynote 024 se basan en un segundo análisis interino y que el ensayo fue truncado, sin llegar a obtener la mediana de la sobrevida global, estos resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta las limitaciones que se describen a continuación. Los resultados de una revisión sistemática estimaron que en promedio la tasa del riesgo relativo (RR) de ensayos truncados sobre los no truncados fue de 0.71 % (IC 95 %: 0.65-0.77) (Bassler et al., 2010), lo cual haría necesario que los resultados de ensayos truncados sean ajustados en un 30 % (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), 2017). Sobre la base de estos hallazgos sería necesario, en primer lugar, estimar el RR del estudio Keynote 024 tanto para la SG como para la SLP. En cuanto a la SG, los resultados del ensayo no lograron alcanzar la mediana, por tanto se estimó con los datos de sobrevida global, el RR a los doce meses de seguimiento mediante el comando *csi* en Stata versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con los valores de 154 individuos en riesgo a los 0 meses y 39 individuos a los doce meses para pembrolizumab y de 151 individuos en riesgo a los 0 meses y 34 individuos a los doce meses para quimioterapia obtenidos de la Figura 2 del artículo publicado por Reck et al., obteniéndose un RR 0.96 con IC 95 %: 0.85-1.09 (Sintaxis de Stata: *csi* 115 117 39 34, level (95)) y si se ajusta tal como lo mencionan los autores al 98.2 %

sería RR 0.96; con IC 98.2%: 0.83-1.12 (Sintaxis de Stata: *csi* 115 117 39 34, level (98.2)). Por otro lado, con datos de la SLP, se estimó el RR de 154 individuos en riesgo a los 0 meses y 22 individuos a los doce meses para pembrolizumab y de 151 individuos en riesgo a los 0 meses y 9 individuos a los doce meses para quimioterapia obtenidos de la Figura 1A del artículo publicado por Reck et al., obteniéndose un RR 0.91 con IC 95 %: 0.84-0.98 (Sintaxis de Stata: *csi* 132 142 22 9, level (95)) y si se ajusta al 98 % sería un RR 0.91 con IC 98 %: 0.83-1.00 (Sintaxis de Stata: *csi* 132 142 22 9, level (98)). En síntesis, al obtener los RR tanto para riesgo de muerte como para riesgo de progresión, los resultados para riesgo de muerte serían no significativos y para riesgo de progresión uno de los valores del IC al 98 % estaría cercano al uno que luego de realizar un ajuste del 30% por la sobreestimación de resultados en estudios truncados reportado por Bassler et al., llegaría a ser no significativo (RR al 95 % para riesgo de muerte de 0,86 a 1,38; y RR al 95 % para progresión de 1,18 a 1,88).

Es importante precisar que, el resultado principal proveniente del estudio Keynote 024 se obtiene de la sobrevida libre de progresión (SLP) que es valorado como un desenlace de menor relevancia clínica comparado con la sobrevida global, dado que parte de sus resultados tienen el potencial de incluir sesgos al ser dependientes de la interpretación de imágenes radiológicas de los evaluadores, así como también, la falta de validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG. Se suma a esto, las características propias de un ensayo de etiqueta abierta en donde tanto pacientes como investigadores conocen el tratamiento asignado. Asimismo, que existió un cruzamiento importante de un 44 % de pacientes de la rama que recibían quimioterapia y que recibieron posteriormente pembrolizumab, lo cual puede influir en la validez de los resultados.

Otra limitante, no menos importante, es la falta de ajuste de la inflación del error tipo I (error tipo alfa o falso positivo) según métodos validados y acordes al número de múltiples comparaciones realizados en el Keynote 024, que debieron ser descritos, tanto en el protocolo registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02142738) como en la publicación de Reck et al. (Moyé, 2003). La falta de un ajuste óptimo de la significancia estadística por métodos validados tendría como consecuencia una dificultad para interpretar la consistencia de los resultados del Keynote 024, con ello, si se tiene en cuenta los tres desenlaces evaluados para tres rondas de comparaciones (dos interinos y uno final), y si se aplicara el método de ajuste de Bonferroni, el valor del alfa ajustado por las múltiples comparaciones sería de 0.0028 (0.025/ (3*3)). Del mismo modo, y dado que los resultados del Keynote 024 fueron reportados con base en el segundo análisis interino, al aplicar el ajuste de Bonferroni para dos rondas de comparaciones se tendría un alfa ajustado de 0.0042 (0.025/ (3*2)). Es decir, si se toman en cuenta estos ajustes del alfa, los resultados dejarían de ser estadísticamente significativos.

Actualmente, se considera que los objetivos de cualquier nuevo tratamiento oncológico es permitirle al paciente vivir más tiempo y mejor, siendo así, se recomienda que los ECA en CPCNP demuestren beneficios en dos desenlaces finales importantes: la

sobrevida global y la calidad de vida (Ciani et al., 2017; Fenchel, Sellmann, & Dempke, 2016). Por otro lado, en el caso de las autorizaciones de drogas oncológicas, la SG es considerada como un desenlace estándar para establecer los beneficios clínicos ante las agencias regulatorias internacionales (Ciani et al., 2017). Sin embargo, su obtención requiere de largos periodos de seguimiento que podrían limitar el acceso a nuevos tratamientos; pero lograría disponer de evidencia con un menor nivel de incertidumbre acerca de los beneficios y riesgos de estos tratamientos (Ciani et al., 2017; Fenchel et al., 2016).

Al respecto, existe consenso en calificar como desenlaces intermedios a todo aquel distinto a la SG. Así, se recomienda que estos desenlaces sean validados previamente para establecer si podrían ser usados como sustitutos de la SG, así como también, permitiría conocer los escenarios clínicos en donde existiría una correlación entre ellos (Cheema & Burkes, 2013). No obstante, la relación entre la SLP y la SG no se ha establecido dentro del estudio Keynote 024, por lo cual sería incierto si el efecto positivo reportado en la SLP se correlaciona con la SG, más aún cuando los resultados se obtuvieron de un ECA truncado con cerca del 44 % de cruzamiento de pacientes desde la rama de quimioterapia a la de pembrolizumab.

En lo que respecta al perfil de seguridad, el estudio Keynote 024, mostró que un mayor porcentaje de eventos adversos de cualquier tipo se presentaron en pacientes que recibieron quimioterapia. Por su parte, los eventos adversos de grado 3-5 relacionados con el tratamiento se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió quimioterapia; no obstante, los eventos adversos de tipo inmune de cualquier grado y de grado 3-5 ocurrieron con mayor frecuencia en tratados con pembrolizumab.

Es de notar que en el tratamiento de pacientes incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen, los comparadores terapéuticos utilizados tienen distintos perfiles de seguridad (Haanen et al., 2017). Por un lado, la quimioterapia ha sido el estándar de primera línea y se conocen ampliamente los eventos adversos que se derivan de su uso, entre ellos se pueden mencionar a la anemia, neutropenia y la reducción de la estirpe mieloide. Por otro lado, pembrolizumab es una alternativa terapéutica nueva que por su mecanismo de acción genera además algunos eventos adversos inmunes, tales como, severas reacciones en piel, neumonitis y colitis. Así, con un único estudio (y de corta duración) sobre pembrolizumab se hace difícil estimar la razón riesgo-beneficio en relación a su uso en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen que sumado a las limitaciones metodológicas del Keynote 024 no permitirían detectar eventos adversos raros o aquellos que pueden tardar en aparecer. Con ello, resulta importante realizar una evaluación económica en el contexto de EsSalud que permita estimar la costo-efectividad del uso de pembrolizumab en el tratamiento del CPCNP con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 % considerando que las diferencias entre los perfiles de seguridad de pembrolizumab y la quimioterapia se podrían traducir en un mejor perfil de costo-efectividad hacia una de las tecnologías.

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, publicados en el artículo de Brahmer et al., no se observó ningún beneficio con importancia clínica a favor de pembrolizumab comparado con quimioterapia. Así, la información sobre calidad de vida fue evaluada mediante tres instrumentos: QLQ-C30, QLQ-LC13, y EQ-5D-3L. Los resultados reportan que, a la semana 15 no se halló una diferencia en las medias de los mínimos cuadrados en el resultado global de la salud del QLQ-C30 que alcance los 10 puntos o más para que sea una diferencia mínima clínicamente importante en pacientes con CPCNP. Por su parte, los resultados del EQ-5D-3L tampoco fueron significativos en la diferencia en la media de los mínimos cuadrados. En síntesis, si bien los resultados de este estudio sobre calidad de vida obtuvieron mejores puntuaciones con pembrolizumab, éstos no lograría alcanzar la diferencia que las hacen clínicamente significativas para afirmar que existe un beneficio clínico neto a favor de pembrolizumab, más aún cuando la medición de la calidad de vida es relevante para ponderar la eficacia frente a los eventos adversos derivados de un tratamiento (Ferriols Lisart, Ferriols Lisart, Alós Alminana, & Magraner Gil, 1995).

Así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico neto de pembrolizumab sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como, la sobrevida global o la calidad de vida. En tal sentido, esta es una tecnología sanitaria de alto costo (costo anual de la medicación cercano a 450 mil soles por paciente) que no ha mostrado ventajas clínicas significativas relevantes para el paciente frente a los agentes quimioterápicos basados en platino que se disponen dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.

En resumen, se observa que, si bien las GPC más actuales recomiendan el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP, EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, ECOG 0-1, estas recomendaciones se basan en la evidencia proveniente únicamente de los resultados del estudio Keynote 024, publicado por Reck et al., 2016, el cual considera a la SLP como un desenlace primario y a la sobrevida global como secundario dentro de los análisis interinos. Por lo tanto, y teniendo en cuenta que la evidencia que respalda el uso pembrolizumab tiene sus limitaciones y no ha demostrado beneficios clínicos importantes, tanto en la sobrevida global como en calidad de vida, sería una tecnología sanitaria que, a pesar de su alto costo, no estaría claro el balance riesgo-beneficio en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento en CPCNP con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %.
- A la fecha, la única evidencia acerca del uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento en CPCNP con EGFR negativo, ALK negativo y PD-L1 \geq 50 %, recae en los resultados del estudio Keynote 024 que fue publicado por Reck et al., el 2016. Así, las tres GPC y las tres ETS incluidas basan sus recomendaciones en los resultados de este estudio.
- El estudio Keynote 024 es de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta y terminado tempranamente, que comparó el uso de pembrolizumab versus quimioterapia. En este estudio se encontró una disminución en el riesgo de progresión o muerte en el grupo de pembrolizumab (HR para progresión o muerte: 0.50; IC 95 % 0.37-0.68; $p < 0.001$). No obstante, en un segundo análisis interino, el porcentaje estimado de pacientes que vivieron a los seis meses fue de 80.2 % (IC 95 %: 72.9-85.7) en el grupo de pembrolizumab y 72.4 % (IC 95 %: 64.5-78.9) en el grupo de quimioterapia. La mediana de sobrevida global (SG) no se alcanzó en ninguno de los grupos. El riesgo de muerte fue menor en el grupo de pembrolizumab que en el grupo de quimioterapia (HR para muerte: 0.60; IC 95 %: 0.41-0.89; $p = 0.005$). Asimismo, en el estudio se permitió el tratamiento con pembrolizumab en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia (43.7 %) de pacientes y presenta limitaciones importantes, por lo que se debe interpretar con precaución sus resultados.
- En relación a los eventos adversos; si bien el estudio Keynote 024 mostró una mayor proporción de eventos relacionados con el tratamiento en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia, los pacientes del grupo de pembrolizumab tuvieron una mayor proporción de eventos inmunes. Esta situación, no permitiría definir claramente la razón riesgo/beneficio del uso de pembrolizumab en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, considerando además que, las limitaciones metodológicas del Keynote 024 no permitirían detectar eventos adversos raros o que el término anticipado del estudio no permita identificar eventos adversos que pueden tardar en aparecer y que pueden ser fatales.
- Los ECA que se terminan tempranamente tienen un alto riesgo de sobreestimar los resultados y se calcula que esta sobreestimación es cercana al 30 % del valor estimado por un ECA culminado según protocolo. Así, al obtener los RR tanto para SG como para SLP a los doce meses de seguimiento con los valores de significancia estadística reportado por el Keynote 024 y del 30 % por la sobreestimación de resultados en estudios truncados, los resultados no obtienen ninguna diferencia entre pembrolizumab y quimioterapia. De igual modo, otra limitación importante es la falta de claridad en la estimación de los ajustes de la

significancia estadística al no precisar cuál fue la metodología usada para los ajustes por múltiples comparaciones en el segundo análisis interino y el reporte de resultados con intervalos de confianza al 95 %.

- Un nuevo tratamiento oncológico debe permitirle al paciente vivir más tiempo y mejor, siendo así, los ECA en CPCNP deben demostrar beneficios en la sobrevida global y la calidad de vida como desenlaces clínicamente relevantes. Por consiguiente, establecer medidas de eficacia por medio de desenlaces subrogados como la SLP, deben ser validados previamente para establecer si podrían ser usados como sustitutos de la SG. No obstante, la validez de la SLP no ha sido establecido dentro del estudio Keynote 024, y existe incertidumbre acerca de si el efecto positivo reportado en la SLP obedecería a la falta de rigurosidad en los ajustes de los niveles de significancia por comparaciones múltiples dentro de un ECA que fue truncado y tuvo cerca del 44 % de cruzamiento de pacientes desde la rama de quimioterapia a la de pembrolizumab.
- Teniendo en cuenta los resultados en la SLP del Keynote 024, es de esperarse que la reducción en la progresión de la enfermedad impacte sobre la calidad de vida que refleje el beneficio clínico versus los eventos adversos derivados del tratamiento. Por el contrario, los resultados de un estudio sobre calidad de vida derivado del Keynote 024, no obtuvieron ningún beneficio con importancia clínica a favor de pembrolizumab.
- Por último, es de notar que todas las ETS consideran que al precio actual de pembrolizumab, no resulta ser una alternativa costo-efectiva, con lo cual condicionan su cobertura a una reducción confidencial en el precio del producto por parte de la compañía farmacéutica fabricante que permita mejorar el perfil de costo-efectividad de pembrolizumab para el sistema de salud. Teniendo en cuenta este condicionamiento de cobertura en países de altos ingresos, es relevante conocer los costos directos derivados del uso de la tecnología a nivel local que permita establecer si pembrolizumab es costo-efectivo dentro del contexto de EsSalud.
- Por lo expuesto, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto de pembrolizumab sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como, la sobrevida global o la calidad de vida. Siendo así, no se justificaría la inversión de recursos en una tecnología sanitaria de alto costo (costo anual total cercano a 450 mil soles por paciente) sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente a los agentes quimioterapéuticos basados en platino que se encuentran actualmente incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. A partir de esto, y dada la falta de evidencia de buena calidad respecto a su beneficio clínico, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas pueden solicitar la reconsideración de esta evaluación cuando estén disponibles los resultados definitivos del estudio Keynote 042 o ante la publicación de nueva evidencia acerca de la eficacia y seguridad de pembrolizumab.

Los médicos especialistas, de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea IPT*, 36/2017. V1, Retrieved from <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon-PL.pdf>

Bassler, D., Briel, M., Montori, V. M., Lane, M., Glasziou, P., Zhou, Q., . . . Ramsay, T. (2010). Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *Jama*, 303(12), 1180-1187. doi:10.1001/jama.2010.310

Brahmer, J. R., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csoszi, T., Fulop, A., . . . Reck, M. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. doi:10.1016/s1470-2045(17)30690-3

CADTH Pan-Canadian Oncology Review. (2017). *Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line)* Retrieved from https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_1_stln_fn_rec.pdf

Cheema, P. K., & Burkes, R. L. (2013). Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*, 20(2), e150-160. doi:10.3747/co.20.1226

Ciani, O., Buyse, M., Drummond, M., Rasi, G., Saad, E. D., & Taylor, R. S. (2017). Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health*, 20(3), 487-495. doi:10.1016/j.jval.2016.10.011

Dela Cruz, C. S., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*, 32(4), 605-644. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001

Dela Cruz, C. S., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2015). Epidemiology of Lung Cancer. In M. A. Grippi, J. A. Elias, J. A. Fishman, R. M. Kotloff, A. I. Pack, R. M. Senior, & M. D. Siegel (Eds.), *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5e. New York, NY: McGraw-Hill Education.

Diniz Gomes, D. B., Gold, K. A., Gibbons, D. L., & Eapen, C. G. A. (2016). Non-Small Cell Lung Cancer. In H. M. Kantarjian & R. A. Wolff (Eds.), *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Medical.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2017a). Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. Retrieved from http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4315*3&total=1*1&con=100*mg/4*mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=KEYTRUDA*100*mg/4*mL*Inyectable

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2017b). Registro Sanitario para Productos Farmacéuticos: KEYTRUDA 100mg/4mL. Retrieved from http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01015%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). (2017). Keytruda: EPAR - Product Information. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Fenchel, K., Sellmann, L., & Dempke, W. C. (2016). Overall survival in non-small cell lung cancer-what is clinically meaningful? *Transl Lung Cancer Res*, 5(1), 115-119. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.06

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., . . . Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013; Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>.

Ferriols Lisart, R., Ferriols Lisart, F., Alós Alminana, M., & Magraner Gil, J. (1995). Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp*, 19(6), 315-322.

Haanen, J., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., & Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28(suppl_4), iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225

Hanna, N., Johnson, D., Temin, S., Baker, S., Jr., Brahmer, J., Ellis, P. M., . . . Masters, G. (2017). Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 35(30), 3484-3515. doi:10.1200/jco.2017.74.6065

Inamura, K. (2017). Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*, 7, 193. doi:10.3389/fonc.2017.00193

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). (2017). *Eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primer línea con inhibidor de la tirosina quinasa*. Retrieved from http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_17_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf

Lilenbaum, R. (2017). Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. In S. R. Vora (Ed.), *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

Moyé, L. A. (2003). *Multiple analyses in clinical trials: fundamentals for investigators*: Springer Science & Business Media.

National Comprehensive Cancer Network. (2017). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2018)*. Fort Washington (USA): NCCN. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

National Institute for Health and Care Excellence. (2017). *Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer* Technology appraisal guidance [TA447], Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta447>

Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S., Levra, M. G., . . . Peters, S. (2016). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v1-v27. doi:10.1093/annonc/mdw326

Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Czoszi, T., Fulop, A., . . . Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375(19), 1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774

Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894>.

US Department of Health and Human Services. (2010). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.0: updated June 14, 2010. Retrieved from https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

US Food Drug Administration (FDA). (2016). Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor.

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	lung neoplasms[Mesh] OR lung neoplas*[tiab] OR lung cancer*[tiab] OR lung tumor*[tiab] OR lung carcinom*[tiab] OR pulmonary cancer*[tiab] OR pulmonary neoplas*[tiab] OR pulmonary tumor*[tiab] OR pulmonary carcinoma*[tiab] OR bronchial neoplas*[tiab] OR bronchial cancer*[tiab] OR bronchial tumor*[tiab] OR bronchogenic carcinoma*[tiab]	248269
	#2	pembrolizumab[Supplementary Concept] OR pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR "MK-3475"[tiab]	1084
	#3	(clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[tiab] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]	4880455
	#4	search*[tiab] OR meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis[MeSH Terms] OR review[Publication Type] OR diagnosis[MeSH Subheading] OR associated[tiab]	7535490
	#5	randomized controlled trial[Publication Type] OR cost effectiveness[tiab] OR cost effective[tiab]	545134
	#6	economics[Subheading:noexp] OR cost[tiab] OR health care costs[MeSH:noexp]	621750
	#7	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti]	230577
	#8	Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	14552
	#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11097319
	#10	#1 AND #2 AND #9	224

Base de datos	MEDLINE vía OVID (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	lung neoplasms.mp. OR lung neoplas*.tw. OR lung cancer*.tw. OR lung tumor*.tw. OR lung carcinom*.tw. OR pulmonary cancer*.tw. OR pulmonary neoplas*.tw. OR pulmonary tumor*.tw. OR pulmonary carcinoma*.tw. OR bronchial neoplas*.tw. OR bronchial cancer*.tw. OR bronchial tumor*.tw. OR bronchogenic carcinoma*.tw.	251759
	#2	pembrolizumab.mp OR pembrolizumab.tw. OR Keytruda.tw. OR lambrolizumab.tw. OR "MK-3475".tw.	1082
	#3	clinical trial.mp. OR clinical trial.pt. OR random:.mp. OR tu.xs.	5462362
	#4	search:.tw. OR meta analysis.mp,pt. OR review.pt. OR di.xs. OR associated.tw.	7979982
	#5	randomized controlled trial.pt. OR cost effectiveness.tw. OR cost effective.tw.	600345
	#6	ec.fs. OR cost.tw. OR health care costs.sh.	645813
	#7	guideline.pt OR practice guideline.pt OR guideline.ti OR consensus.tw. OR recommendation.ti.	176385
	#8	technology assessment.mp. OR technology appraisal.mp. OR HTA.tw.	14167
	#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11938748
	#10	#1 AND #2 AND #9	239

Base de datos	EMBASE Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	pembrolizumab/exp OR pembrolizumab:ti,ab OR keytruda:ti,ab OR lambrolizumab:ti,ab OR MK-3475:ti,ab	4333
	#2	'lung cancer'/exp OR 'lung neoplasm':ti,ab OR 'lung tumor':ti,ab OR	304224

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE ADENOCARCINOMA DE PULMÓN
METASTÁSICO CON EGFR NEGATIVO, ALK NEGATIVO, Y PD-L1 ≥ 50 %

	'lung carcinom':ti,ab OR 'pulmonary cancer':ti,ab OR 'pulmonary neoplasm':ti,ab OR 'pulmonary tumor':ti,ab OR 'pulmonary carcinoma':ti,ab OR 'bronchial neoplasm':ti,ab OR 'bronchial cancer':ti,ab OR 'bronchial tumor':ti,ab OR 'bronchogenic carcinoma':ti,ab	
#3	random:ti,ab OR 'clinical trial':ti,ab OR 'health care quality'/exp	2924612
#4	search:ti,ab OR review:pt	293008
#5	'cost effectiveness analysis'/exp OR randomized:ti,ab OR economic:ti,ab	890060
#6	cost:ti,ab OR costs:ti,ab	572331
#7	guideline:pt OR 'practice guideline':pt OR 'practice guideline'/exp OR guideline:ti OR consensus:ti,ab OR recommendation:ti	575416
#8	technology assessment:ti,ab OR technology appraisal:ti,ab OR HTA:ti,ab	6617
#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4159820
#10	#1 AND #2 AND #9	559

Base de datos	Web of Science	Resultado	
	Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		
Estrategia	#1	TS=(pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475")	1664
	#2	TS=("lung cancer" OR "lung neoplasm*" OR "lung tumor*" OR "lung carcinoma*" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm*" OR "pulmonary tumor*" OR "pulmonary carcinoma*" OR "bronchial neoplasm*" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor*" OR "bronchogenic carcinoma*")	224430
	#3	TS=(random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	1580607
	#4	TS=(Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	628913
	#5	TS=(economics OR "quality-adjusted life years" OR expenditure* OR pharmacocon* OR budget* OR "value of life" OR qaly* OR "quality adj* life year*" OR utilit* OR pricing* OR "net benefit*" OR "monetary benefit*" OR "net health benefit*" OR "willingness to pay" OR "fee*" OR "charge*")	2113928
	#6	TS=("health care costs" OR econ* OR cost* OR price*)	1820964
	#7	TS=(guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	718017
	#8	TS=("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	7735
	#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5954845
	#10	#1 AND #2 AND #9	191

Base de datos	Scopus	Resultado	
	Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		
Estrategia	#1	INDEXTERMS (pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475") OR TITLE-ABS (pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475")	2385
	#2	INDEXTERMS ("lung cancer" OR "lung neoplasm*" OR "lung tumor*" OR "lung carcinoma*" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm*" OR "pulmonary tumor*" OR "pulmonary carcinoma*" OR "bronchial neoplasm*" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor*" OR "bronchogenic carcinoma*") OR TITLE-ABS ("lung cancer" OR "lung neoplasm*" OR "lung tumor*" OR "lung carcinoma*" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm*" OR "pulmonary tumor*" OR "pulmonary carcinoma*" OR "bronchial neoplasm*" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor*" OR "bronchogenic carcinoma*")	315056
	#3	TITLE-ABS (random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	2019088
	#4	TITLE-ABS (Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev")	708132

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE ADENOCARCINOMA DE PULMÓN
METASTÁSICO CON EGFR NEGATIVO, ALK NEGATIVO, Y PD-L1 ≥ 50 %

		OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	
	#5	TITLE-ABS (economics OR "quality-adjusted life years" OR expenditure* OR pharmacocon* OR budget* OR "value of life" OR qaly* OR "quality adj* life year*" OR utilit* OR pricing* OR "net benefit*" OR "monetary benefit*" OR "net health benefit*" OR "willingness to pay" OR "fee*" OR "charge*")	3220798
	#6	TITLE-ABS ("health care costs" OR econ* OR cost* OR price*)	3463080
	#7	TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	1046872
	#8	TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	10157
	#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	9254285
	#10	#1 AND #2 AND #9	276

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475"	360
	#2	"lung cancer" OR "lung neoplasm" OR "lung tumor" OR "lung carcinoma" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm" OR "pulmonary tumor" OR "pulmonary carcinoma" OR "bronchial neoplasm" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor" OR "bronchogenic carcinoma"	13478
	#3	#1 AND #2	85

Base de datos	EconLit Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	AB, TI(pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475")	0
	#2	AB, TI("lung cancer" OR "lung neoplasm*" OR "lung tumor*" OR "lung carcinoma*" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm*" OR "pulmonary tumor*" OR "pulmonary carcinoma*" OR "bronchial neoplasm*" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor*" OR "bronchogenic carcinoma*")	109
	#3	#1 AND #2	0

Base de datos	Centre for Reviews and Dissemination-CRD (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp) Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	pembrolizumab OR pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475"	22
	#2	"lung cancer" OR "lung neoplasm*" OR "lung tumor*" OR "lung carcinoma*" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm*" OR "pulmonary tumor*" OR "pulmonary carcinoma*" OR "bronchial neoplasm*" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor*" OR "bronchogenic carcinoma*"	1395
	#3	#1 AND #2	8

Base de datos	CEA Registry (http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx) Fecha de búsqueda: 20 de octubre de 2017		Resultado
Estrategia	#1	pembrolizumab OR pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475"	1
	#2	"lung cancer" OR "lung neoplasm*" OR "lung tumor*" OR "lung carcinoma*" OR "pulmonary cancer" OR "pulmonary neoplasm*" OR "pulmonary tumor*" OR "pulmonary carcinoma*" OR "bronchial neoplasm*" OR "bronchial cancer" OR "bronchial tumor*" OR "bronchogenic carcinoma*"	0
	#3	#1 OR #2	1