



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 683

**Pembrolizumab versus quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico**

**Evidencia**

- Alta
- Moderada
- Baja
- Muy baja / Nula

**Beneficio neto**

- Mayor
- Considerable
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto

**Costo-efectividad e  
impacto presupuestario**

- Favorable
- Incierto
- No favorable

  
La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Salvi R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Pembrolizumab para cáncer de pulmón no células pequeñas**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 683, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab cuando es utilizado como primera línea de tratamiento en monoterapia incrementa la supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, respecto a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico que presenta un nivel de expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%, y ausencia de mutaciones en los genes EGFR o ALK. Estos beneficios también fueron observados en combinación con quimioterapia en primera línea de tratamiento independientemente del nivel de expresión de PD-L1. En segunda línea o posteriores, se observó incremento en la supervivencia global y tasa de respuesta objetiva en pacientes que tienen una expresión de PD-L1 de al menos 1%.

Existe consenso entre las guías de práctica clínica en recomendar su uso en primera línea de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% y en segunda línea o sucesivas en pacientes con PD-L1 mayor o igual al 1%. Si el paciente presenta una mutación EGFR o ALK, debe recibir previamente tratamiento dirigido correspondiente. Su uso en conjunto con quimioterapia es recomendado en primera línea de tratamiento en los Estados Unidos y Europa. Su cobertura en estas indicaciones es contemplada en su mayoría por países de altos ingresos.

Las evaluaciones económicas encontradas concluyen que, al precio de venta sugerido, el pembrolizumab en Australia, Canadá, Chile y Reino Unido no fue considerado costo-efectivo o representa un alto impacto presupuestario siendo su cobertura sólo contemplada por alguno de ellos luego de una reducción en el costo de adquisición que garantizó la costo-efectividad en el contexto local.

No obstante, las evaluaciones económicas de Estados Unidos concluyen que pembrolizumab es costo-efectivo cuando se considera un umbral menor a USD 100.000 por año de vida ajustado por calidad.

## PEMBROLIZUMAB IN METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

### CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that pembrolizumab, when used as monotherapy for first-line therapy, increases overall survival, progression-free survival and objective response rate, versus chemotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer and PD-L1 expression higher or equal to 50%, without mutations in EGFR or ALK genes. These benefits were also observed in combination with chemotherapy as first line treatment regardless of the level of PD-L1 expression. In second or subsequent lines, an increase in overall survival and objective response rate was observed in patients with a PD-L1 expression at least 1%.

There is consensus among the clinical practice guidelines on recommending its use as first line therapy in patients with PD-L1 expression higher or equal to 50%, and as second line or subsequent lines in patients with PD-L1 higher or equal to 1%. If the patient presents EGFR or ALK gene mutations, he/she has to previously receive the corresponding targeted therapy. Its use along with chemotherapy is recommended as first line therapy in the United States and Europe. For these indications, most high-income countries cover it.

The economic evaluations found conclude that the suggested retail price for pembrolizumab in Australia, Canada, Chile and the United Kingdom was not considered cost-effective or has a high budget impact; only being covered by some of them after a decrease in its retail price, which guarantees its cost-effectiveness in the local setting.

However, the United States economic evaluations conclude that pembrolizumab is cost-effective when a threshold of less than USD 100,000 quality-adjusted life years is considered.

**To cite this document in English:** Salvi R, González L, Revisor I, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 683, Buenos Aires, Argentina. September 2018. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En Argentina representa el tercer tumor más frecuente y es la primer causa de muerte, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 18,920,9 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 19,117,1 por 100.00 habitantes.<sup>1</sup> Histológicamente se clasifica en dos grupos: Cáncer de Pulmón Células Pequeñas (CPCP, 10-15%) y Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas (CPNCP, 85-90%). Más del 50% de los pacientes con CPNCP se diagnostican en estadios avanzados, lo que implica una supervivencia a 5 años del 2%.<sup>2,3</sup>

El tratamiento en este grupo de pacientes se basa en la histología del tumor (escamosos y no escamosos), patología molecular, edad, estado funcional del paciente y comorbilidades. Además del subtipo histológico, la patología molecular es fundamental para identificar ciertas aberraciones genómicas, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, su sigla del inglés *epidermal growth factor receptor*), quinasa de linfoma anaplásico (ALK, su sigla del inglés *anaplastic lymphoma kinase*) y el receptor tirosina quinasa ROS, que permitirá realizar un tratamiento dirigido con inhibidores EGFR (erlotinib, gefitinib, osimertinib), inhibidores ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib) o inhibidores ROS (crizotinib). En ausencia de estas mutaciones, el tratamiento estándar en primera línea es quimioterapia basada en platino.<sup>3,4</sup>

Recientemente se han incorporado los inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1, su sigla del inglés *programme death-1*) (pembrolizumab, nivolumab) y su ligando (PD-L1, su sigla del inglés *programme death--ligand 1*) (atezolizumab y durvalumab) al tratamiento de cáncer de pulmón. El nivel de expresión de PD-L1 en CPNCP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión mayor será el beneficio clínico. Un nivel de expresión de PD-L1 superior o igual al 50% es considerado alto, y se estima que la prevalencia de esta población representa aproximadamente un 30% de los pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico.<sup>3-5</sup>

Se postula que la utilización de pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, podría incrementar la supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta objetiva en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas.

## 2. Tecnología

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (tipo IgG4) que se une al PD-1 en la superficie de las células T activadas, y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, involucrado en el control de las respuestas inmunitarias. El pembrolizumab al bloquear su interacción con los ligandos, permite potenciar la respuesta inmune de las células T sobre las células neoplásicas.<sup>6</sup>

Se encuentra autorizado por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para ser utilizado como monoterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico cuando el tumor tiene un nivel de expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% y no presenta anomalías genómicas (EGFR o ALK negativo); y en segunda línea o sucesivas, cuando la expresión de PD-L1 es mayor o igual al 1% y hayan recibido previamente un régimen de poliquimioterapia conteniendo platino. Si el paciente presenta una mutación en los genes EGFR o ALK se recomienda que realice previamente el tratamiento dirigido correspondiente.<sup>6-8</sup>

Recientemente, pembrolizumab ha sido autorizado por ANMAT, EMA y FDA para ser utilizado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico de histología no escamosa y EGFR o ALK negativo.<sup>6-8</sup>

Además, se encuentra autorizado para melanoma avanzado; linfoma de Hodgkin clásico; cáncer escamoso de cabeza y cuello y carcinoma urotelial avanzado.<sup>7</sup>

La dosis inicial recomendada es 200 mg cada 21 días administrados de manera endovenosa hasta progresión de enfermedad, presencia de toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de enfermedad.<sup>7</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
<b>Población</b>	Pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico
<b>Intervención</b>	Pembrolizumab
<b>Comparador</b>	1° Línea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterapia basada en platino</li> </ul> 2° Línea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel</li> <li>- Inhibidores tirosina quinasa (EGFR: erlotinib, gefitinib, osimertinib; ALK: crizotinib, alectinib, ceritinib; ROS: crizotinib)</li> <li>- Inhibidores de puntos de control inmunitarios</li> <li>- Docetaxel + Ramucirumab o Nintedanib</li> </ul>
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron seis ECAs, cuatro GPC, 17 informes de políticas de cobertura, tres ETS tres evaluaciones económicas sobre la utilización de pembrolizumab en pacientes con CPNCP.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

#### *Pembrolizumab en primera línea de tratamiento.*

Gandhi y cols. publicaron en el año 2018 los resultados de un ECA donde evaluaron la eficacia y seguridad de adicionar pembrolizumab al tratamiento de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico (estudio denominado Keynote 189; NCT02578680).<sup>9</sup> Los pacientes no debían haber recibido tratamiento previo ni presentar mutaciones en los genes EGFR o ALK. Aquellos con histología escamosa, metástasis en sistema nervioso central sintomáticas, enfermedades autoinmunes activas, tratamiento inmunosupresor y radioterapia previa en pulmón dentro de los últimos seis meses fueron excluidos. Todos los pacientes recibieron cuatro ciclos de quimioterapia (pemetrexed y cisplatino o carboplatino) siendo aleatorizados a recibirlo en combinación con pembrolizumab (N=410), por un máximo de 35 ciclos; o placebo (N=206). Luego de una mediana de seguimiento de

10,5 meses se observó en el grupo aleatorizado a recibir quimioterapia con pembrolizumab un incremento en supervivencia global (SG) (no alcanzada versus 11,3 meses; HR 0,49; IC 95%: 0,38 - 0,64;  $p < 0,01$ ), libre de progresión (SLP) (8,8 meses vs 4,9 meses; HR 0,52; IC 95%: 0,43 – 0,64;  $p < 0,01$ ), y en la tasa de respuesta objetiva (TRO) (47,6% versus 18,9%;  $p < 0,01$ ) respecto a su comparador. La incidencia de eventos adversos (EA) severos de grado 3-4 fueron similares entre ambas ramas de tratamiento. El brazo aleatorizado a pembrolizumab presentó un mayor número de lesiones renales agudas (5,2% vs. 0,5%) siendo un 2,0% clasificados como grado 3 o superior; y una mayor incidencia de EA inmunomediados (22,7% vs 11,9%), con un 8,9% grado 3-4 (versus 4,5% del grupo control) y tres muertes por neumonitis.

Garassino y cols. reportaron a través de un poster en el congreso de la Sociedad de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, su sigla del inglés American Society of Clinical Oncology) en 2018, los resultados de calidad de vida (QoL, del inglés Quality of life) del estudio Keynote 189 (N=602).<sup>10</sup> La QoL fue evaluada a través del cuestionario de 30 ítems de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de la Calidad de Vida del Cáncer (EORTC QLQ-C30, su sigla del inglés European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30) y el cuestionario 13 ítems sobre Cáncer de Pulmón (EORTC QLQ-LC13, del inglés EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items). La QoL se mantuvo estable con pembrolizumab y disminuyó con placebo en las semanas 12 y 21, con una disminución significativamente mayor con placebo en la semana 21 (30,1% vs. 22,5%;  $p < 0,05$ ). El tiempo al deterioro fue mayor para el grupo de pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia vs. quimioterapia (mediana no alcanzada vs. 7 meses; HR 0,80; IC 95%: 0,60-1,09;  $p = 0,08$  nominal de dos caras).

Reck y cols. publicaron en 2016 los resultados de un ECA donde evaluaron el uso de pembrolizumab como monoterapia en la primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico (estudio denominado Keynote 024, NCT02142738).<sup>11</sup> Los pacientes debían tener una expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% y ausencia de mutaciones en los genes EGFR y ALK. Aquellos con presencia de metástasis en sistema nervioso central no tratadas, enfermedad autoinmune activa, tratamiento inmunosupresor, antecedente de neumonitis o enfermedad intersticial aguda eran excluidos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 35 ciclos de pembrolizumab (N=154) o de cuatro a seis ciclos de quimioterapia (gemcitabina, pemetrexed o paclitaxel asociado a platino) (N=151). Luego de una mediana de seguimiento 11,2 meses, los pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab presentaron un incremento en la SLP (10,3 meses vs 6 meses; HR 0,50; IC 95%: 0,37 – 0,68;  $p < 0,01$ ) y TRO (44,8% vs. 27,8%). La mediana de supervivencia global (mSG) no fue alcanzada en ninguno de los dos grupos, con una tasa de SG calculada a seis meses de 80,2% vs. 72,4% en el grupo de quimioterapia (HR 0,60; IC 95%: 0,41 a 0,89;  $p < 0,01$ ). Los pacientes aleatorizados a la rama de pembrolizumab presentaron menos EA severos grado 3-4 (26,6% vs. 53,3%); y un menor número de muertes asociadas al tratamiento. La interrupción del tratamiento debido a EA fue del 7,1% vs. 10,7% en pacientes del grupo de pembrolizumab vs. quimioterapia respectivamente.

Brahmer y cols. publicaron en el año 2017 los resultados de calidad de vida (QoL, del inglés *Quality of life*) del estudio Keynote 024 (n=299).<sup>12</sup> Los pacientes en tratamiento con pembrolizumab reportaron un menor deterioro en la calidad de vida que con quimioterapia (31% vs. 39%) cuando fue medida a través del cuestionario EORTC QLQ-LC13. El tiempo al deterioro fue mayor con pembrolizumab vs. quimioterapia (mediana no alcanzada vs. 5 meses; HR 0,66, IC 95%: 0,44–0,97;  $p = 0,03$ ).

Paz Ares y cols. publicaron 2018 los resultados preliminares (segundo análisis interino) de un ECA donde evaluaron la adición de pembrolizumab a quimioterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico CPNCP escamoso metastásico (estudio denominado Keynote 407, NCT 02775435).<sup>13</sup> Aquellos con metástasis en sistema nervioso central sintomáticas, enfermedades

autoinmunes activas, tratamiento inmunosupresor y antecedente de neumonitis fueron excluidos. Los pacientes fueron randomizados a recibir cuatro ciclos de carboplatino más paclitaxel o paclitaxel-nab asociado a pembrolizumab, seguido de pembrolizumab por 31 ciclos (N=278) o, asociado a placebo (N=281). Con una mediana de seguimiento de 7,8 meses, la adición de pembrolizumab se asoció a un incremento en la mSG (15,9 meses vs. 11,3 meses; HR 0,64; IC 95%: 0,49 - 0,85; p<0,01), mSLP (6,4 meses vs. 4,8 meses; HR 0,56; IC 95%: 0,45 - 0,70; p<0,01) y TRO (57,9% vs. 38,4%). No hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de eventos adversos severos entre ambas ramas.

Lópes y cols. reportaron, a través de un resumen oral, en el congreso de la Sociedad de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, su sigla del inglés American Society of Clinical Oncology) 2018 los resultados preliminares (análisis interino) de un ECA donde evaluaron pembrolizumab monoterapia en pacientes con diagnóstico CPNCP avanzado, con una expresión de PD-L1 al menos de 1% y ausencia de mutaciones EGFR o ALK, en primera línea de tratamiento (estudio denominado Keynote 042, NCT02220894).<sup>14</sup> Los pacientes fueron randomizados a recibir pembrolizumab monoterapia por 35 ciclos (N=637) o a seis ciclos de quimioterapia (carboplatino más pemetrexed o paclitaxel) (N=637). Con una mediana de seguimiento de 12,8 meses, pembrolizumab demostró beneficio en la mSG (PD-L1 ≥50%: 20 meses vs. 12,2 meses; HR 0,69, IC 95%: 0,56 a 0,85; p<0,01. PD-L1 ≥20%: 17,7 meses vs. 13 meses; HR 0,77, IC 95%: 0,64-0,92; p<0,01. PD-L1 ≥1%: 16,7 meses vs. 12,1 meses; HR 0,81, IC 95%: 0,71-0,93; p<0,01) y TRO (PD-L1 ≥50%: 39,5 vs. 32%. PD-L1 ≥20%: 33,4% vs. 28,9%. PD-L1 ≥1%: 27,3% vs. 26,5%), principalmente en los pacientes con una expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%. Pembrolizumab se asoció a una menor incidencia de EA severos grado 3 o superior (17,8% vs. 41%), pero el número de muertes relacionadas al tratamiento fueron similares (2% vs. 2,3%).

#### *Pembrolizumab en segunda o posteriores líneas de tratamiento.*

Herbst y cols. publicaron en 2015 un ECA donde evaluaron pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de CPNCP avanzado previamente tratado (estudio denominado Keynote 010, NCT01905657).<sup>15</sup> Los pacientes debían tener un nivel de expresión de PD-L1 al menos de 1%, haber recibido quimioterapia previa basada en platino. Los pacientes con mutaciones EGFR o ALK debían haber recibido previamente la terapia dirigida correspondiente. Aquellos con metástasis en sistema nervioso central activas, carcinomatosis meníngea, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor fueron excluidos. Se randomizaron 1034 pacientes a tres ramas: pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Luego de una mediana de seguimiento de 13,1 meses, los pacientes aleatorizados a pembrolizumab incrementaron la mSG (10,4 meses vs. 12,7 meses vs. 8,5 meses; la SG fue significativamente mayor con pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel, HR 0,71; IC 95%: 0,58–0,88; p<0,01 y para pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel HR 0,61; IC 95%: 0,49–0,75; p<0,01), y la TRO (18% vs. 18% vs. 9%, p<0,01 para 2 mg/kg vs. docetaxel y p<0,01 para 10 mg/kg vs. docetaxel); pero no hubo diferencias en la mSLP (3,9 meses vs. 4 meses vs. 4 meses). En pacientes con PD-L1 ≥50% los beneficios fueron aún mayores con pembrolizumab en mSG (14,9 meses vs. 8,2 meses, pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel, HR 0,54, IC 95%: 0,38–0,77; p<0,01; y 17,3 vs. 8,2 meses pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel HR 0,50, IC 95%: 0,36–0,70; p<0,01) y SLP (pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel, 5 vs. 4,1 meses; HR 0,59, IC 95%: 0,44–0,78; p<0,01; y con pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel, 5,2 vs 4,1 meses; HR 0,59, IC 95%: 0,45–0,78; p<0,01). Pembrolizumab se asoció a una menor incidencia de EA severos grado 3 o superior (13% vs. 16% vs. 35%); y a un menor número de muertes relacionadas al tratamiento.

Barlesi y cols. publicaron a través de un poster en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés European Society for Medical Oncology) 2016 los resultados de QoL del estudio Keynote 010 (n=401).<sup>16</sup> Los pacientes tratados con pembrolizumab presentaron una mejoría en la QoL evaluado a través del QLQ-C30; la diferencia de mínimos cuadrados a la semana 12 fue estadísticamente significativa (8,3;

IC 95%: 2,42-14,26;  $p < 0,01$ ) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  comparado con docetaxel. Además, los pacientes del grupo de pembrolizumab presentaron un incremento del tiempo de inicio del deterioro en el QLQ-LC13; alcanzando significancia estadística en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (HR 0,68; IC 95%: 0,48-0,96;  $p = 0,03$  frente a docetaxel).

## 5.2 Costos de la tecnología

En Argentina, el precio de venta al público de una ampolla de pembrolizumab que contiene 100 mg es de ARS \$184.451,06 (pesos argentinos diciembre 2018), equivalentes aproximadamente a USD 4.816 (dólares estadounidenses diciembre 2018). Siendo la dosis recomendada de pembrolizumab 200 mg cada 21 días, un ciclo de tratamiento costaría aproximadamente ARS 368.902 equivalente a USD 9.632, y 24 meses de tratamiento (32 ciclos) ARS 11.804.864, equivalente a USD 308.211 (dólares estadounidenses diciembre 2018).<sup>17,18</sup> Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

Se analizaron tres evaluaciones económicas de pembrolizumab en CPNCP en Estados Unidos y Reino Unido. Las mismas fueron financiadas o los autores presentan conflictos de interés con el laboratorio productor.

Georgieva y cols. y Hu y cols. publicaron en el año 2018 un análisis de costo-efectividad de pembrolizumab monoterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNCP con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%.<sup>19,20</sup> Los autores concluyen que no sería costo-efectivo en Reino Unido, mientras sí podría serlo en Estados Unidos, utilizando un umbral de USD 100.000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Insingna y cols. publicaron en el año 2018 un estudio de costo-efectividad sobre el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con diagnóstico de CPNCP avanzado no escamoso.<sup>21</sup> Se realizó bajo la perspectiva de un financiador de los Estados Unidos. Se utilizó como umbral USD 180.000 por AVAC concluyendo que sería costo efectivo en los pacientes con expresión de PD-L1 mayor o igual a 1%, pero no en aquellos con ausencia de expresión.

En Chile, el Ministerio de Salud realizó una evaluación de tecnología sanitaria en el año 2018 sobre el uso de pembrolizumab en cáncer de pulmón avanzado.<sup>22</sup> Se realizó un estudio de costo-efectividad desde la perspectiva del sistema de salud público, evaluando pacientes con CPNCP sin tratamiento previo y con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%, con un tiempo horizonte de 10 años desde el diagnóstico de CPCNP. Pembrolizumab se asoció con una ganancia de 0,36 AVAC con un aumento de costos de \$29.618.418 pesos chilenos. La razón de costo-efectividad incremental (ICER, su sigla del inglés *incremental cost-effective ratio*) fue de \$82.090.169 pesos chilenos por AVAC superando el umbral aceptado. Por lo que concluyen que pembrolizumab no es una alternativa costo-efectiva al precio evaluado, respecto a la terapia estándar (quimioterapia basada en platino) para el sistema de salud público chileno. En el análisis de impacto presupuestario para el primer año de cobertura financiera del uso de pembrolizumab, supera el fondo disponible.

El Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en el año 2017 una ETS de pembrolizumab en CPNCP avanzado previamente tratado.<sup>23</sup> En base a las características del estudio Keynote 010, de diseño abierto y adaptativo, concluye que no aprueba la utilización de pembrolizumab en CPNCP avanzado PD-L1 positivo, previamente tratado. En el estudio pivotal se realizaron cambios metodológicos en función a la revisión de datos agregados interinos, presentando un alto riesgo de incrementar el error tipo I y los sesgos que comprometen la validez interna del estudio. Además, el estudio no ayudó a dilucidar la dosis mínima efectiva de

pembrolizumab, ni la menos tóxica; tampoco constituye evidencia robusta de que PD-L1 sea un biomarcador predictivo. Pembrolizumab sugiere una modesta ganancia de 1,9 meses en la SG respecto a docetaxel, pero no se correlaciona con una ganancia en SLP. Consecuentemente, la calidad de la evidencia sobre pembrolizumab respecto a docetaxel es muy baja, significando que estudios con metodologías convencionales tienen alta probabilidad de cambiar los resultados presentados por el estudio Keynote 010.

El IETSI de Perú publicó en el año 2017 una ETS de pembrolizumab en primera línea de tratamiento de CPNCP avanzado con PD-L1 mayor o igual 50%, y EGFR/ALK negativo.<sup>24</sup> En base a un análisis del estudio estudio Keynote 024 (abierto y cerrado tempranamente) se determinó que no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto de pembrolizumab sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como la SG o calidad de vida. Por lo cual, no se justifica 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. Debido a la falta de evidencia de buena calidad respecto a su beneficio clínico, el IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 mayor o igual a 50%, sin tratamiento sistémico previo y ECOG 0-1.

### **5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La guía de práctica clínica elaborada por la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de Estados Unidos (NCCN, sus siglas del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) menciona la utilización de pembrolizumab en primera línea con dos posibilidades: monoterapia para pacientes con diagnóstico de CPNCP avanzado PD-L1 mayor o igual al 50% y EGFR o ALK negativo; o asociado a quimioterapia en CPNCP avanzado, EGFR/ALK/ROS/BRAF negativo, tanto en escamosos (pembrolizumab más carboplatino/paclitaxel) como en no escamosos (pembrolizumab más platino/pemetrexed).<sup>3</sup> Si el paciente no lo utilizó en primera línea, también lo recomienda en segunda o sucesivas en CPNCP avanzado, progresados a platino y PD-L1 mayor o igual al 1%. Aquellos pacientes que presenten mutaciones EGFR o ALK, deben recibir previamente terapia dirigida.

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) recomienda el uso de pembrolizumab monoterapia en primera línea de tratamiento en CPNCP histología escamosa y no escamosa, con expresión de PD-L1 superior al 50% y ausencia de mutaciones EGFR/ALK/ROS/BRAF; o en combinación con quimioterapia (pemetrexed/platino para histología no escamosa; o paclitaxel o nab-paclitaxel/carboplatino para histología escamosa) en pacientes con CPNCP, independientemente del nivel de expresión de PD-L1 y ausencia de mutaciones EGFR/ALK/ROS/BRAF.<sup>4</sup> En segunda línea o sucesivas en pacientes progresados a platino con expresión de PD-L1 mayor o igual al 1%, que no hayan utilizado previamente un inhibidor de PD-1/PD-L1. Los pacientes que presenten mutaciones EGFR o ALK, deben recibir previamente terapia dirigida.

La guía de la Sociedad de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) recomienda pembrolizumab monoterapia en primera línea para el tratamiento de CPNCP (escamoso y no escamoso) PD-L1  $\geq$ 50%, EGFR-ALK-ROS negativo; y en CPNCP

progresados a platino con PD-L1  $\geq 1\%$ .<sup>25</sup> Ante una mutación EGFR/ALK/ROS, el paciente debe recibir previamente la terapia dirigida correspondiente.

El Consenso Nacional Inter sociedades sobre CPNCP en Argentina recomienda pembrolizumab en primera línea de CPNCP (escamoso y no escamoso) avanzado en monoterapia (CPNCP EIV PD-L1 mayor o igual al 50%, EGFR y ALK negativos); o en segunda línea progresados a platino (CPNCP PD-L1 mayor o igual al 1%).<sup>26</sup> Los pacientes EGFR-ALK positivos deben recibir previamente terapia dirigida correspondiente.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda su uso en CPNCP (escamoso y no escamoso) avanzado en primera línea monoterapia (PD-L1 mayor o igual al 50%, EGFR y ALK negativo), o en combinación con pemetrexed/platino en CPNCP no escamoso (EGFR y ALK negativos) por 35 ciclos.<sup>27,28</sup> En segunda línea o sucesivas, pembrolizumab se recomienda en pacientes con diagnóstico de CPNCP (escamoso y no escamoso) progresados a platino que presenten PD-L1 mayor o igual al 1% por 35 ciclos. Si es EGFR o ALK positivo, el paciente debe recibir previamente la terapia dirigida correspondiente. La recomendación se hace en base al beneficio clínico y luego de lograr una reducción en el costo de adquisición que permita garantizar la costo-efectividad en el contexto local. El costo por vial de 50 mg es de GBP 1.315 (libras esterlinas/octubre 2018), sin el descuento acordado ni impuestos, siendo el valor final acordado confidencial. El costo de un ciclo de tratamiento es de GBP 5.260 (equivalentes a USD 6.680 diciembre 2018); y los dos años de tratamiento, GBP 168.320 (equivalentes a USD 213.760 diciembre 2018).<sup>27-29</sup>

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomienda el uso de pembrolizumab en CPNCP (escamoso y no escamoso) avanzado en primera línea monoterapia (PD-L1 mayor o igual al 50%, EGFR y ALK negativo) por 35 ciclos; y en segunda línea o sucesivas en CPNCP progresados a platino (PD-L1 mayor o igual al 1%).<sup>30,31</sup> Si es EGFR o ALK positivo, el paciente deberá haber recibido terapia dirigida correspondiente. El costo de un ciclo de tratamiento es de CAD 8.800 (dólares canadienses/agosto 2017, equivalentes a USD 11.028,16), siendo el resultado del análisis de costo-efectividad con un incremento estimado de CAD 154.273 por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). El comité concluyó que, sólo luego de un acuerdo de precio con la compañía farmacéutica, es costo-efectivo. Actualmente se encuentra en desarrollo la evaluación de costo-efectividad de pembrolizumab en combinación con pemetrexed/platino.

El Comité Asesor de Asuntos Farmacéuticos de Australia (PBAC, de su sigla en inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee*) no recomienda pembrolizumab en el tratamiento de CPNCP PD-L1 positivo debido a una relación costo-efectividad incremental desfavorable e incierta, con un elevado costo al precio solicitado (primera línea y subsecuentes).<sup>32,33</sup> Además, refiere que el biomarcador propuesto (PD-L1  $\geq 50\%$ ) para definir una población de pacientes óptima con mayor probabilidad de responder al tratamiento de primera línea no está adecuadamente justificado.

La Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, su sigla del francés Hauté Autorité de Sanité) recomienda el uso de pembrolizumab en CPNCP (escamoso y no escamoso) avanzado monoterapia en primera (PD-L1  $\geq 50\%$ , EGFR y ALK negativo) y en segunda línea de tratamiento (PD-L1  $\geq 1\%$ ) progresados a platino, en caso de que el paciente sea EGFR o ALK positivo deberá haber recibido previamente terapia dirigida correspondiente.<sup>34,35</sup>

Diversas aseguradoras de salud privada de los Estados Unidos (Aetna, Anthem y Cigna) recomiendan el uso de pembrolizumab en CPNCP avanzado en primera línea monoterapia (escamoso y no escamoso, PD-L1  $\geq 50\%$ , EGFR y ALK negativo) o en combinación con quimioterapia (no escamoso); o

en segunda línea o sucesiva (escamoso y no escamoso, PD-L1  $\geq 1\%$ ) en pacientes progresados a platino.<sup>36-38</sup> En caso de que el paciente presente una mutación EGFR o ALK deberá haber recibido previamente terapia dirigida correspondiente.

En Chile y Perú su uso no es cubierto por los sistemas de salud pública.<sup>22-24</sup>

En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es posible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.<sup>39,40</sup>

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiador o Institución	País	Año	CPNCP Metastásico 1°L Monoterapia	CPNCP Metastásico 2°L Monoterapia
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>39,40</sup>	Argentina	2016	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>41</sup>	Brasil	2018	NM	NM
		Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>42</sup>	Brasil	2018	NM	NM
		Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>22,43</sup>	Chile	2016	No	No
		POS (#) <sup>44</sup>	Colombia	2018	NM*	NM*
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>45</sup>	México	2016	NM*	NM*
		Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) <sup>23,24</sup>	Perú	2017	No	No
		Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>46</sup>	Uruguay	2018	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
		Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>47,48</sup>	Alemania	2017	Sí	Sí
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>32,33</sup>	Australia	2018	No	No
		Provincial Funding Summary <sup>49,50</sup>	Canadá	2016	Sí	Sí
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>30,31</sup>	Canada	2016	Sí	Sí
		Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>34,35</sup>	Francia	2018	Sí	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>51</sup>	EE.UU.	2018	Sí †	Sí	
	Aetna <sup>36</sup>	EE.UU.	2018	Sí†	Sí	
	Anthem <sup>37</sup>	EE.UU.	2018	Sí†	Sí	
	Cigna <sup>38</sup>	EE.UU.	2018	Sí†	Sí	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>27-29</sup>	Reino Unido	2018	Sí†	Sí	
Guías de práctica		National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <sup>3</sup>	EE.UU.	2018	Sí†	Sí
		European Society for Medical Oncology (ESMO) <sup>4</sup>	Europa	2016	Sí†	Sí
		American Society of Clinical Oncology (ASCO) <sup>25</sup>	EE.UU.	2018	Sí	Sí
		Consenso Intersociedades Argentina <sup>18</sup>	Argentina	2017	Sí	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo. †Además recomiendan el uso de pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con CPNCP metastásico en primera línea de tratamiento.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metaanálisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Asociación Argentina de Oncología Clínica, Sociedad Argentina de Cancerología, Liga Argentina Contra el Cáncer y a la Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico.

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico***

Fecha de realización: Septiembre del 2018

ISSN 1668-2793

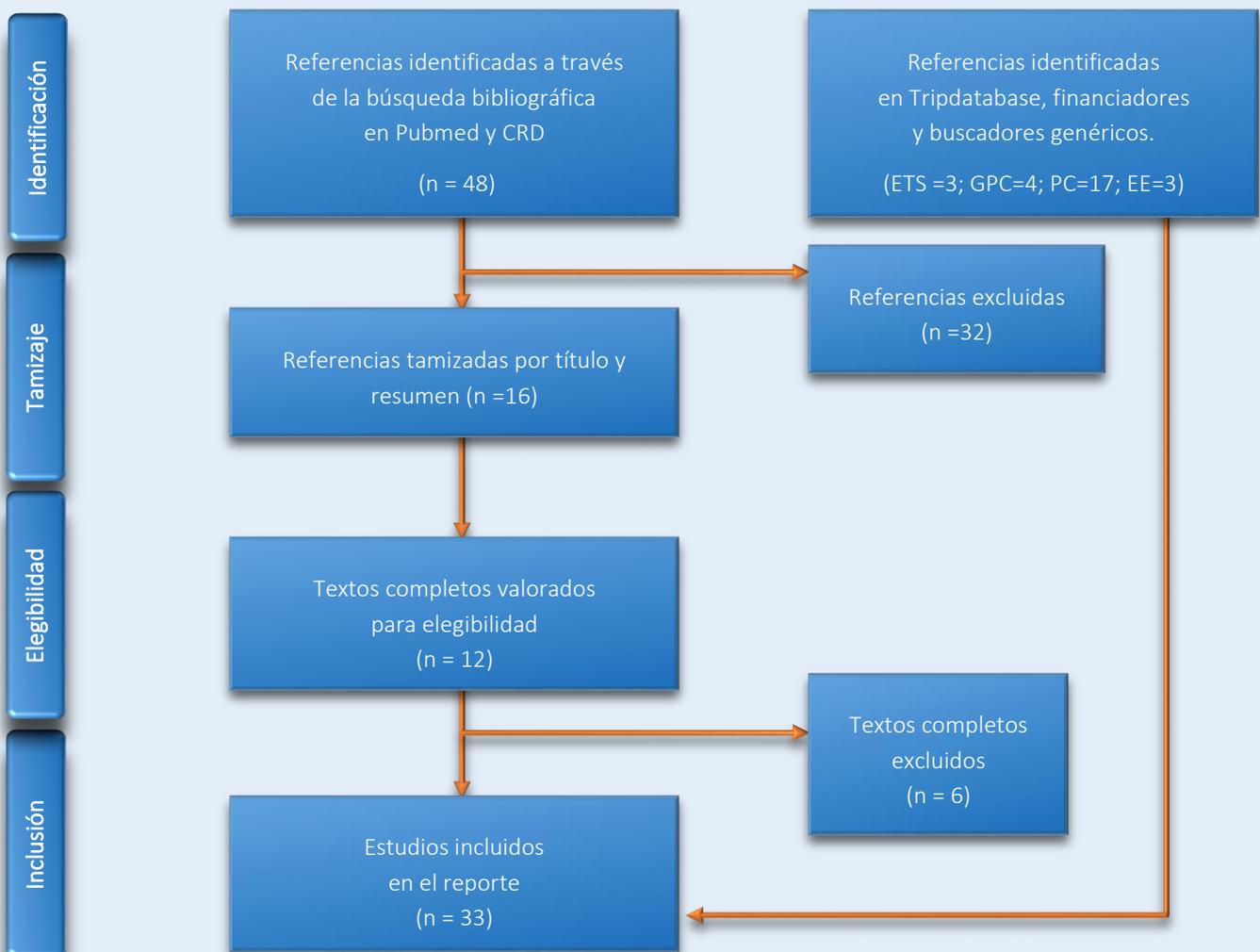
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 24 Julio 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Lung Neoplasms[Mesh] OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small Cell Lung[tiab] OR Non-Small-Cell[tiab] OR Pulmonary Neoplasm\*[tiab] OR Lung Neoplasm\*[tiab] OR Lung Cancer\*[tiab] OR Pulmonary Cancer\*[tiab] OR Pulmonary Tumor\*[tiab] OR Lung Tumor\*[tiab]) AND (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Keytruda[tiab] OR Pembrolizumab[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



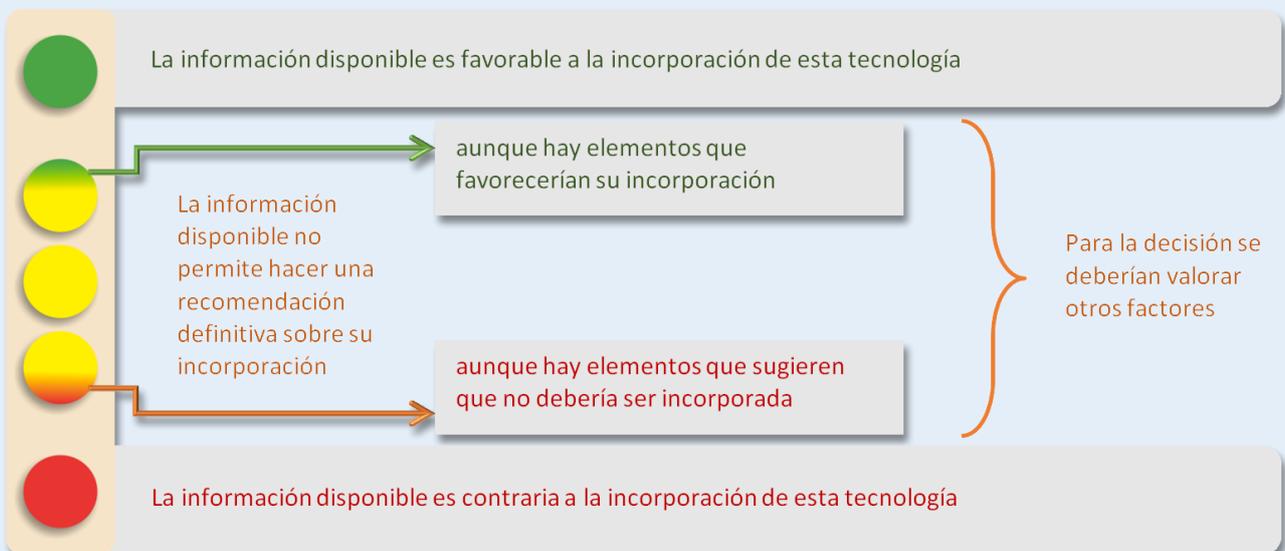
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato.

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Se autorizará Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico que presenten las siguientes características:

1. Como primera línea de tratamiento:
2. Es solicitado como monoterapia:
  - Mayores de 18 años de edad.
  - ECOG 0-1.
  - Expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ .
  - Ausencia de mutaciones EGFR o ALK.
  - Ausencia de metástasis sintomáticas en sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor.
  - El paciente no debe haber recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.
3. Es solicitado para utilizarse en combinación con pemetrexed/platino:
  - Histología no escamosa
  - Mayores de 18 años de edad.
  - ECOG 0-1.
  - Ausencia de mutaciones EGFR o ALK.
  - Ausencia de metástasis sintomáticas en sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor.
  - El paciente no debe haber recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.
4. Segunda línea o ulteriores:
  - Mayores de 18 años de edad.
  - ECOG 0-1.
  - Expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ .
  - Pacientes que presenten mutación EGFR o ALK, deberán realizar terapia dirigida correspondiente previamente.
  - Tratamiento quimioterápico previo basado en platino.
  - Ausencia de metástasis sintomáticas en sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor.
  - No haber recibido previamente otro antiPD1/PD-L1.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej: La dosis de pembrolizumab es de 200 mg cada 21 días, y se autorizará por un total de cuatro ciclos (3 meses de tratamiento). Para su renovación deberá presentar estudios de imágenes que certifiquen la estabilidad o respuesta tumoral al tratamiento según criterios RECIST 1.1. La duración del tratamiento será

hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de enfermedad.



## REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: El paciente deberá presentar el resultado del estudio anatomopatológico; determinación de EGFR, ALK y PD-L1; informe de estudio por imágenes; y resumen de historia clínica realizada por médico especialista especificando fecha del diagnóstico, estadio de enfermedad, tratamientos previos (si los hubiese recibido) y valoración del estado funcional según escala ECOG.

### Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

### Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5:649-655.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: Cancer Today. World Health Organization. <http://gco.iarc.fr/today/home>. Published 2018. Accessed November 28, 2018.
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009;136(1):260-271. doi:10.1378/chest.08-0978
3. Ettinger D., Wood D., Aisner D. et al. NCCN guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer. *Natl Compr Cancer Netw*. 2018;2.2019. doi:10.1007/s10269-006-0477-0
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;27(Supplement 4):V1-V27. doi:10.1093/annonc/mdw326
5. Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl\_6):2799844. doi:10.1093/annonc/mdw378.14
6. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics: Keytruda (Pembrolizumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda#product-information-section>. Published 2018. Accessed November 28, 2018.
7. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Keytruda (Pembrolizumab): Disposición 12910-17. <https://www.argentina.gob.ar/anmat>. Published 2017. Accessed November 26, 2018.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Keytruda® (Pembrolizumab) Label. [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). Published 2018. Accessed November 26, 2018.
9. L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban EF, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raf MCG. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Keynote 189. *N Engl J Med*. 2018;NEJMoa1810865. doi:10.1056/NEJMoa1810865
10. Garassino M, Rodríguez-Abreu D, Shirish M, González E, Felip E. Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;36:15\_suppl:9021-9021. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9021
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Keynote 024. *N Engl J Med*. 2016;375 (19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
12. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. 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*. 2017;18(12):1600-1609. doi:10.1016/S1470-2045(17)30690-3
13. Paz-ares L, Luft A, Tafreshi A, et al. KEYNOTE-407 : Phase 3 Study of With or Without Pembrolizumab for Metastatic Squamous NSCLC Pembrolizumab and First-Line Treatment of Metastatic NSCLC. *ASCO Annu Meet*. 2018.
14. Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq$  1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*. 2018;abstr LBA4. <https://meetinglibrary.asco.org/record/165950/abstract>.
15. Herbst R, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;387:1540-50. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
16. Barlesi F, Garon E, Kim D-W, et al. Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl\_6):2016. doi:10.1093/annonc/mdw383.19
17. K@iros. Precio de medicamentos: Keytruda (Pembrolizumab). <http://ar.kairosweb.com/precio/producto-keytruda-25667/>. Published 2018. Accessed December 4, 2018.
18. Banco Central de la República Argentina. Publicaciones y Estadísticas; Cotizaciones por fecha. [http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones\\_por\\_fecha.asp](http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp). Published 2018. Accessed December 4, 2018.
19. Georgieva M, da Silveira Nogueira Lima JP, Aguiar P, de Lima Lopes G, Haaland B. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;124(August):248-254. doi:10.1016/j.lungcan.2018.08.018
20. Hu X, Hay JW. First-line pembrolizumab in PD-L1 positive non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis from the UK health care perspective. *Lung Cancer*. 2018;123(July):166-171. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.012

21. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *J Med Econ.* 2018;0(0):000. doi:10.1080/13696998.2018.1521416
22. Costo A, Soto LR. *Informe de Intervenciones No Favorables 2018 Condición de Salud : Cáncer de Pulmón Tecnología Sanitaria Evaluada: Afatinib, Crizotinib, Erlotinib, Gefitinib y Pembrolizumab.* Santiago de Chile; 2018. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/11/Cáncer-de-Pulmón.pdf>.
23. IETSI-EsSalud. *Eficacia y Seguridad de Pembrolizumab En El Tratamiento de Segunda Línea Del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, Metastásico y Progresivo a Quimioterapia Basada En Platino.* Lima, Perú; 2017. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_025\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_025_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf).
24. 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-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017.* Perú, Lima; 2017. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_059\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_059_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf).
25. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3484-3515. doi:10.1200/JCO.2017.74.6065
26. Academia Argentina de Cirugía, Asociación Argentina de Cirugía, Asociación Médica Argentina Asociación Argentina de Oncología Clínica, et al. Consenso Nacional Intersociedades sobre cáncer de pulmón no células pequeñas. 2017:1-117. <http://aaoc.org.ar/cms/uploads/docs/consenso-nacional-intersociedades-sobre-carcinoma-de-pulmon-no-celulas-pequenas.pdf>.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA531]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>. Published 2018. Accessed November 28, 2018.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. Final appraisal document.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA428]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428>. Published 2017. Accessed November 28, 2018.
30. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review. Provincial Funding Summary: Pembrolizumab (Keytruda) for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (First Line). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_profund\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nsclc\\_1stn.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_pembrolizumab_keytruda_nsclc_1stn.pdf). Published 2017. Accessed November 28, 2018.
31. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review. Keytruda (Pembrolizumab) for Non-Small Cell Lung Cancer (Second Line or Beyond). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_fn_rec.pdf). Published 2016. Accessed November 28, 2018.
32. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document Pembrolizumab after chemotherapy. doi:10.1542/peds.102.1.e10
33. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document Pembrolizumab First Line Treatment. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/pembrolizumab-psd-november-2017>. Published 2017. Accessed November 28, 2018.
34. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Keytruda (Pembrolizumab) 1st line treatment. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16183\\_KEYTRUDA\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT16183.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16183_KEYTRUDA_QD_INS_Avis1_CT16183.pdf). Published 2017. Accessed November 28, 2018.
35. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Keytruda (Pembrolizumab) after chemotherapy. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15634\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_Avis3\\_modifiele03052017\\_CT15634.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15634_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_Avis3_modifiele03052017_CT15634.pdf). Published 2017. Accessed November 28, 2018.
36. Aetna Inc. Clinical Policy Bulletin: Pembrolizumab (Keytruda). [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0890.html#dummyLink1](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0890.html#dummyLink1). Published 2018. Accessed November 28, 2018.
37. Anthem Health Insurance Inc. Pembrolizumab (Keytruda). [https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_c176260.htm](https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c176260.htm). Published 2018. Accessed November 28, 2018.
38. Cigna Inc. Drug and Biologic Coverage Policy. [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\\_1403\\_coveragepositioncriteria\\_oncology.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf). Published 2018. Accessed November 28, 2018.
39. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico

- Obligatorio (PMO). Res 201/2002: Argentina. [https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res\\_201.php](https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php). Published 2002. Accessed November 28, 2018.
40. Superintendencia Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (SUR). Resolución 46/2017. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Published 2017. Accessed September 26, 2018.
  41. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Portaria Nº 957: Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_CAPulmao\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf). Published 2014. Accessed November 28, 2018.
  42. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura mínima de plano. <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Published 2018. Accessed November 28, 2018.
  43. Ministerio de Salud Chile. Listado de Prestaciones Específicas: Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep\\_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf). Published 2016. Accessed November 28, 2018.
  44. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Published 2018. Accessed November 28, 2018.
  45. Consejo de Salubridad General (CSG). Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION\\_2016\\_MEDICAMENTOS.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf). Published 2016. Accessed September 30, 2018.
  46. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Sistema Nacional Integrado de Salud. Uruguay. [http://www.fnr.gub.uy/tratamientos\\_con\\_medicamentos](http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos). Published 2018. Accessed September 30, 2018.
  47. Des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-251\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_BAnz.pdf). Published 2017. Accessed November 28, 2018.
  48. Des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf). Published 2017. Accessed November 28, 2018.
  49. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review. Keytruda (Pembrolizumab) for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line). <https://www.cadth.ca/keytruda-advanced-non-small-cell-lung-carcinoma-first-line-details>. Published 2017. Accessed November 28, 2018.
  50. CADTH pan Canadian Oncology Drug. Provincial Funding Summary: Pembrolizumab for Non-Small Lung Cacer (Second Line or Beyond). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_provfund\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nslcl-2lnbeyond.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_pembrolizumab_keytruda_nslcl-2lnbeyond.pdf). Published 2016. Accessed November 28, 2018.
  51. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Medicare Prescription Drug Formulary Guidance CY18 Formulary Reference File (v09.24.18). [https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\\_FormularyGuidance.html](https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html). Published 2018. Accessed November 28, 2018.