



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.º 016-DETS-IETSI-2020**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO
DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES ADULTOS CON
ADENOCARCINOMA DE PULMÓN METASTÁSICO CON LAS
MUTACIONES EGFR Y ALK NEGATIVOS Y PD-L1 \geq 50 %**

(ACTUALIZACIÓN DEL DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017)



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2020



EQUIPO REDACTOR:

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Sally Corrales Sequeiros – Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico con las mutaciones EGFR y ALK negativos y PD-L1 \geq 50 %. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú, 2020



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CP	Cáncer de pulmón
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DIGEMID	<i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú</i>
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
INEN	<i>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú</i>
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MA	Meta-análisis
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
pCODR	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
RS	Revisión sistemática
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	10
	A. ANTECEDENTES.....	10
	B. ASPECTOS GENERALES.....	12
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB.....	13
	III. METODOLOGÍA.....	15
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	16
	IV. RESULTADOS.....	17
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	18
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
	i. Guías de práctica clínica:.....	20
	ii. Evaluación de tecnologías sanitarias.....	26
	iii. Ensayos clínicos.....	29
	V. DISCUSIÓN.....	42
	VI. CONCLUSIONES.....	48
	VII. RECOMENDACIONES.....	50
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	54

I. RESUMEN EJECUTIVO



- El adenocarcinoma de pulmón es un subtipo histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) del tipo no escamoso. El tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios avanzados consiste en el uso de terapias sistémicas o paliativas. Una de estas es la quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P) tales como: docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed, con un platino (cisplatino o carboplatino).
- El presente dictamen preliminar responde a una solicitud de reconsideración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, el cual, luego de evaluar el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en monoterapia de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con resultados negativos para las mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) y de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK, del inglés *Anaplastic Lymphoma Kinase*) y con expresión tumoral del ligando del receptor de muerte celular programada (PD-L1, del inglés *Programmed Death-Ligand 1*) \geq 50 %, concluyó que, con base en los resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III KEYNOTE-024, no era posible sustentar un beneficio clínico neto de pembrolizumab en monoterapia sobre los desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como la supervivencia global (SG) o la calidad de vida. En ese sentido, este dictamen preliminar tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab, en comparación con la QT-P, como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura, se incluyeron cuatro guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y dos ECA de fase III. La evidencia principal en torno al uso de pembrolizumab, como primera línea de tratamiento para la población de interés del presente dictamen, proviene de los ECA de fase III KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042. Estos son estudios de etiqueta abierta, multicéntricos, y financiados por el fabricante de pembrolizumab (*Merck & Co Inc.*), que evaluaron la eficacia y seguridad de pembrolizumab, en comparación con distintos esquemas de QT-P de elección del investigador (e. g. platinos asociados a pemetrexed, paclitaxel o gemcitabina), en pacientes con CPCNP metastásico, sin tratamiento sistémico previo, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % (ECA



KEYNOTE-024) o \geq 1 % (ECA KEYNOTE-042). Ambos ECA son considerados como evidencia indirecta porque se desconoce qué proporción de los CPCNP no escamosos incluidos en los estudios (82 % en KEYNOTE-024 y 30 % en KEYNOTE-042) correspondían a adenocarcinoma de pulmón (población de interés del presente dictamen).



- Los resultados de SG reportados en los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 son favorables para pembrolizumab. El ECA KEYNOTE-024, luego de una mediana de seguimiento de 25 meses, mostró un HR de SG de 0.63 (IC 95 %: 0.47 – 0.86, p de una cola = 0.002) y un RR de muerte calculado por el Equipo Técnico del IETSI de 0.74 (IC 95 % 0.61 – 0.92; p = 0.0056) a favor de pembrolizumab. Los resultados más recientes del ECA KEYNOTE-042 corresponden al segundo análisis interino (madurez de la data de muerte al 89 %). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 \geq 50 % y luego de una mediana de seguimiento de 13 meses, el HR de SG fue 0.69 (IC 95 %: 0.56 - 0.85, p=0.0003), a favor de pembrolizumab. No fue posible calcular el RR de muerte porque no se presentó el detalle de fallecidos en este subgrupo.



- Ambos ECA presentan limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados de eficacia y seguridad para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



- El diseño de etiqueta abierta introduce riesgo de sesgo porque al conocerse el tratamiento que recibe cada paciente, estos podrían recibir cuidados adicionales o la evaluación de los desenlaces podría realizarse de manera diferenciada (según el tratamiento asignado aleatoriamente). Por ejemplo, en el ECA KEYNOTE-024 la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento por indicación del médico tratante (motivo diferente a la progresión de enfermedad, presencia de EA o decisión del paciente) es mucho mayor en el grupo QT-P (9.0 % vs 0.9 % en el grupo pembrolizumab). Tal diferencia introduce un alto riesgo de sesgo y genera incertidumbre sobre la validez interna del estudio. Debemos resaltar que en un escenario de etiqueta abierta, donde: i) la administración del tratamiento y la medición de los desenlaces puede estar comprometida por el conocimiento del tratamiento recibido, ii) la gran proporción de la muestra estudiada que descontinuó el tratamiento (77 % en el ECA KEYNOTE-024 y 69 % en el grupo con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % del ECA KEYNOTE-042), iii) la prevalencia de terapias subsecuentes en los grupos pembrolizumab y QT-P fue alta: 36 % vs. 64 % en el ECA KEYNOTE-024 y 38 % vs. 44 % en el ECA KEYNOTE-042 y iv) los tratamientos subsecuentes fueron muy diversos, el riesgo de sesgo es muy elevado.



- El riesgo de cometer error tipo I (rechazar la hipótesis nula siendo esta verdadera) es alto debido a las múltiples hipótesis evaluadas (análisis interinos con múltiples desenlaces y grupos de comparación). Por ejemplo, el análisis final de SG del ECA KEYNOTE-024 no estuvo ajustado por multiplicidad. Por este motivo, el Equipo Técnico del IETSI utilizó el método de Bonferroni para estimar el alfa corregido por multiplicidad (análisis de 12 pruebas de hipótesis); el cual fue de 0.004. En consecuencia, el HR de SG estaría en el límite de la significancia estadística y el RR de muerte no sería estadísticamente significativo. Respecto al ECA KEYNOTE-042, los autores no reportan el valor de alfa corregido por multiplicidad que se usará en el análisis y tampoco reportó el total de eventos de muerte en el subgrupo de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % (característica de interés del presente dictamen); por lo tanto, no fue posible calcular el RR de muerte ajustado por sobreestimación de ECA prematuro. Debido a todo lo expuesto, estos resultados deben tomarse como exploratorios y deben ser interpretados con precaución.



- En consecuencia, considerando las múltiples amenazas a la validez interna de los estudios disponibles a la fecha, y considerando que se desconoce qué proporción de la muestra evaluada en los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 corresponden a la población de interés del presente dictamen preliminar, no es posible determinar que pembrolizumab en monoterapia ofrezca un mayor beneficio que la QT-P, respecto al desenlace de SG, en la población de interés del presente dictamen preliminar.



- La evaluación de eventos adversos (EA) en los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 sugieren que pembrolizumab tendría mayor toxicidad que la QT-P. Aunque el ECA KEYNOTE-024 mostró similar proporción de EA serios para pembrolizumab y QT-P (alrededor de 44 % para ambos tratamientos) la tasa de discontinuación del tratamiento por EA fue mayor en el grupo pembrolizumab (30/114, 26 % vs. 19/121, 15 %). El ECA KEYNOTE-042 mostró mayor prevalencia de EA serios (41 % vs. 29 %) y discontinuación del tratamiento por EA (19 % vs. 14 %, $p = 0.0158$) en el grupo pembrolizumab. Ambos estudios reportaron que pembrolizumab redujo los EA de grado 3 a 5 relacionados al tratamiento en comparación con la QT-P (31 % vs. 53 % en el ECA KEYNOTE-024; y 18 % vs. 40 % en el ECA KEYNOTE-042). Sin embargo, estos hallazgos deben tomarse con precaución porque la gradación y clasificación de la severidad y grado de los EA relacionados al tratamiento quedan a criterio de los investigadores; lo cual, en estudios de etiqueta abierta introduce riesgo de sesgo de información.

- Los datos parciales de calidad de vida del ECA KEYNOTE-024 fueron evaluados previamente en el Dictamen Preliminar N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Dichos hallazgos mostraron diferencias estadísticas a favor de pembrolizumab, en comparación con la QT-P, en los puntajes el dominio de estado de salud global y en la escala análoga visual de calidad. Sin embargo, dichas diferencias en los puntajes no pasaron los umbrales de relevancia clínica. En ese sentido, no es posible determinar algún beneficio adicional con pembrolizumab, en comparación con QT-P, respecto a la calidad de vida de los pacientes de la población de interés del presente dictamen.
- Teniendo en cuenta lo antes mencionado, las cuatro GPC incluidas en este dictamen y elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de Europa, el *Instituto Nacional de Cancerología* (INCAN) de México, y *The Japanese Lung Cancer Society* (TJCS) del Japón recomiendan (con alto nivel de evidencia y grado de recomendación) el uso de pembrolizumab como tratamiento de preferencia, y a la QT-P como tratamiento opcional, para la población de interés del presente dictamen preliminar. Todas las GPC se basaron en los resultados de SG del ECA KEYNOTE-024, y sólo las GPC de la NCCN y la ESMO lo hicieron, adicionalmente, con los resultados de SG del ECA KEYNOTE-042.
- Por otro lado, las ETS de *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, y de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina mostraron que pembrolizumab en monoterapia, en comparación con la QT-P, no era un tratamiento costo-efectivo para los pacientes con CPCNP metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral PD-L1 \geq 50 % (población similar a la población de interés del presente dictamen). Esto luego de analizar el precio de pembrolizumab oficialmente ofertado y los resultados de SG presentados en los ECA KEYNOTE-024 (el comité de la SMC sólo analizó los resultados del segundo análisis interino de dicho estudio) y del ECA KEYNOTE-042 (este estudio sólo fue evaluado por el comité de la CONETEC). Así, el comité de la SMC aprobó el uso de pembrolizumab luego de realizar acuerdos confidenciales con el laboratorio que lo manufactura (*Merck*) con relación a un descuento en el precio del medicamento, y luego de incluirlo como una droga ultra-huérfana y como tratamiento para el final de la vida, todo lo cual mejoró su perfil de costo-efectividad. Por otro lado, el comité de la CONETEC no recomendó pembrolizumab para la condición evaluada dado los análisis económicos desfavorables, y sugirió iniciar acuerdos comerciales que incluya una reducción sustancial del precio, para lograr así su cobertura pública. En ese sentido, se debe



tener en cuenta que las recomendaciones de uso dependen del contexto de cada país, no siendo posible extrapolarlas al contexto de EsSalud.



- En resumen, la evidencia científica disponible a la fecha muestra incertidumbre alrededor del balance riesgo beneficio de pembrolizumab, en comparación con QT-P, para la población de interés del presente dictamen; debido a las limitaciones en la valoración de la eficacia y alta incidencia de eventos adversos. A esto se le suma el alto costo de pembrolizumab; lo cual no permite justificar técnicamente el pasar de QT-P (costo promedio anual por paciente de S/ 2,412.00) a pembrolizumab (costo aproximado anual por paciente de S/ 373,864.00). Debido a ello, las agencias gubernamentales de otros países como SMC de Escocia, Pan-Canadian Oncology Review de Canadá, y NICE del Reino Unido, han condicionado su recomendación a descuentos confidenciales con el fabricante para poder asegurar que la decisión no ponga en riesgo la sostenibilidad financiera de sus instituciones; lo cual ocurre cuando las decisiones no son costo-oportunas. Finalmente, siendo que pembrolizumab es una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50 %.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab, en comparación con la quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P), para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) y de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, del inglés *Anaplastic Lymphoma Kinase*) (EGFR y ALK negativos), con expresión tumoral del ligando del receptor de muerte celular programada tipo 1 (PD-L1, del inglés *Programmed Death-ligand 1*) \geq 50 %. Esta evaluación surge de la solicitud de reconsideración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, presentada por el Dr. Renzo Salas Rojas de la Red Prestacional Rebagliati al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**. La pregunta PICO que se estableció en dicho dictamen preliminar fue la siguiente:

Pregunta PICO validada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017

P	Paciente adulto con adenocarcinoma de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PDL1 \geq 50 %, sin tratamiento previo, ECOG 0-1.
I	Pembrolizumab.
C	Quimioterapia basada en platino.
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global. 2. Sobrevida libre de progresión. 3. Calidad de vida. 4. Eventos adversos.

Así, luego de la revisión de la solicitud de reconsideración, durante una reunión técnica realizada con los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO propuesta inicialmente por los especialistas para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. El ajuste de la pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, lo que permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.





Es de notar que para la elaboración de la pregunta PICO final, el Equipo Técnico del IETSI prioriza los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente sobre los desenlaces subrogados. En este sentido, para el caso específico de la presente evaluación, se priorizaron desenlaces como sobrevida global (SG), calidad de vida, y eventos adversos (EA) en la pregunta PICO final. No se incluyó el desenlace subrogado sobrevida libre de progresión (SLP), el cual fue propuesto por el médico solicitante, dado que, en diversos dictámenes preliminares previos el IETSI ha argumentado que, para la evaluación de desenlaces subrogados o intermedios de enfermedades avanzadas o metastásicas, se espera que éstos cuenten con evidencia científica que soporte su capacidad predictiva de desenlaces de relevancia clínica para el paciente. Es decir, se recomienda que exista evidencia que demuestre que la SLP predice una mayor SG o una mejor calidad de vida; o que se definan los escenarios clínicos en donde existiría una correlación entre la SLP y los desenlaces de alta relevancia clínica, tales como la SG y la calidad de vida, en un grupo específico de pacientes (FDA 2015). Sin embargo, no se cuenta con evidencia científica que haya determinado la validez de la SLP como desenlace subrogado válido de desenlaces clínicos¹, como la SG y la calidad de vida, que predigan el efecto del tratamiento (beneficio y/o daño) en los pacientes con CPCNP avanzado (Cheema y Burkes 2013). Y aunque los desenlaces subrogados en cáncer son generalmente muy apreciados como metas en la práctica clínica de algunos especialistas en oncología, muchos autores han puesto en manifiesto que la mayoría de dichos desenlaces subrogados no cuentan con evidencia científica que acredite su capacidad predictiva de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida (C. Kim y Prasad 2015; Davis et al. 2017; Gyawali, Hey, y Kesselheim 2019; Wieseler, McGauran, y Kaiser 2019; Gill y Prasad 2019). Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Pregunta PICO final

P	Paciente adulto con adenocarcinoma de pulmón metastásico EGFR negativo, ALK negativo, PDL1 \geq 50 %, sin tratamiento sistémico previo
I	Pembrolizumab
C	Quimioterapia en doblete basada en platino
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global* 2. Calidad de vida 3. Eventos adversos (EA)

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

¹ No se encontró evidencia que permita evaluar si se cumplen los criterios sugeridos por *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)* para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, lo que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95% \geq 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.

B. ASPECTOS GENERALES



El adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %, ha sido abordado ampliamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, el cáncer de pulmón (CP) de células no pequeñas (CPCNP) es el grupo histológico de tumores pulmonares más frecuente (aproximadamente el 85 % de todos los casos de CP). El CPCNP se divide en los subgrupos escamoso (20 % de todos los casos de CP) y no escamoso, siendo el CP tipo adenocarcinoma el subtipo histológico de CPCNP no escamoso que representa un total del 40 % de todos los casos de CP (Siegel, Miller, y Jemal 2019). Asimismo, el CPCNP se clasifica según la presencia o ausencia de mutaciones específicas del EGFR y ALK, lo cual cobra relevancia al momento de la elección del tratamiento sistémico o de las terapias dirigidas. Por ejemplo, los inhibidores de la tirosina quinasa están indicados en aquellos pacientes que presentan la mutación del receptor EGFR; así como la quimioterapia sistémica está indicada en los pacientes que presentan las mutaciones EGFR y ALK negativas. Asimismo, en los últimos años ha cobrado relevancia el uso de la inmunoterapia, especialmente en los pacientes con CPCNP cuyos tumores expresan de forma elevada el ligando tipo 1 del receptor de muerte celular programada (PD-L1, del inglés *Programmed Death-ligand 1*). Al respecto, una serie de estudios epidemiológicos llevados a cabo en población caucásica han reportado que los pacientes con adenocarcinoma de pulmón con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con una expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % representarían el 18 % de todos los pacientes con CP (Skov et al. 2019; Rangachari et al. 2017).



El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con regímenes de quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P) como tratamiento de elección de primera línea para los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y que presentan una expresión tumoral elevada del PD-L1 (PD-L1 \geq 50 %). Entre los esquemas de QT-P disponibles se encuentran la combinación de un platino, como cisplatino o carboplatino, y un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed. En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 se evaluó el uso de pembrolizumab, en monoterapia, como alternativa terapéutica de primera línea para el tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %. En dicha evaluación se concluyó que, con la evidencia disponible a la fecha, no era posible sustentar que pembrolizumab ofrecía una ventaja adicional sobre la QT-P, respecto a desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como la supervivencia global (SG) o la calidad de vida. No obstante, los especialistas han solicitado al IETSI la reconsideración de dicha decisión con

base en la actualización de los resultados del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III KEYNOTE-024, y en la publicación de nueva evidencia procedente del ECA de fase III KEYNOTE-042. Ambos estudios han sido incluidos en la evidencia a evaluar en el presente dictamen preliminar.



En ese sentido, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab, comparado con QT-P, como tratamiento sistémico de primera línea de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos de las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab ha sido descrito ampliamente en tres dictámenes previos (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-SDEPFYOTS-DETS-2017, N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-2017, y N.º 057-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019). Brevemente, pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG que se une al receptor de muerte programada PD-1, lo cual bloquea la interacción entre dicho receptor y sus ligandos PD-L1 y PD-L2; promoviendo así la actividad antitumoral de los linfocitos T.



Tanto la *Food and Drug Administration* (FDA), como la *European Medicines Agency* (EMA) autorizaron la comercialización de pembrolizumab (Keytruda®, Compañía *Merck Sharp & Dohme* o MSD) para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CPCNP metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % en octubre del 2016 (FDA, Food and Drug Administration 2019) y en enero del 2017 (EMA, European Medicines Agency 2018), respectivamente. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó su comercialización dentro del país con el registro sanitario BE01015 hasta el 28 de agosto del 2020 (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú 2019); sin embargo, la vigencia del registro sanitario se encuentra prorrogada hasta que la autoridad sanitaria se pronuncie sobre la solicitud de reinscripción.



De acuerdo con la información de etiqueta, la dosis de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %, es de 200 mg cada tres semanas, administrado por la vía endovenosa en forma de infusión durante 30 minutos, hasta observar progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debe tener en cuenta los riesgos y precauciones del uso de pembrolizumab,



entre los que se notifican, principalmente, la aparición de enfermedades autoinmunes tales como neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis, exantemáticas, e inmunológicas. Las reacciones adversas más frecuentes de pembrolizumab (reportadas en más del 20 % de los pacientes) son: fatiga, dolor músculo-esquelético, inapetencia, prurito, diarrea, náusea, exantema cutáneo, tos, disnea, pirexia, constipación, dolor, y dolor abdominal.

Según el sistema SAP de EsSalud, el costo de adquisición de pembrolizumab por un vial de 100 mg es de aproximadamente S/ 10,996.00². Considerando que la dosis es de 200 mg (dos viales) cada tres semanas, con el precio de adquisición de cada vial, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 373,864.00 por paciente. Mientras que, para aproximarnos al costo de un esquema de QT-P tal como pemetrexed/cisplatino, según el sistema SAP de EsSalud, se tiene que considerar que el costo de adquisición de un vial de 500 mg de pemetrexed de polvo liofilizado inyectable es de aproximadamente S/ 180.00 soles. El uso de una dosis de 500 mg/m² de superficie corporal, en un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (superficie corporal de 1.65 m²), la administración de seis ciclos, requeriría alrededor de 12 viales de 500 mg, por lo que, el costo total para seis ciclos sería de S/ 2,160.00, sólo en el producto farmacéutico. Asimismo, si se considera una dosis de cisplatino de 75 mg/m² de superficie corporal, en un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (superficie corporal de 1.65 m²), la administración de seis ciclos requeriría alrededor de 18 viales de 50 mg, por lo que el costo total para seis ciclos sería de S/ 252.00. En consecuencia, sólo el costo de los medicamentos de un esquema completo de QT-P (pemetrexed en combinación con cisplatino) sería de S/ 2,412.00. Si se considera un esquema completo y seis ciclos de mantenimiento con pemetrexed en un año, el costo de un tratamiento anual con QT-P ascendería a S/ 4,572.00, aproximadamente.



² Precio de lista según el sistema SAP de EsSalud en el año 2017.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática, exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del pembrolizumab, comparado con la QT-P, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como: MEDLINE vía PubMed, Cochrane Library y la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Además, se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la American Cancer Society, la European Society for Medical Oncology (ESMO), la Association for Cancer Physicians, Association of European Cancer Leagues, Cancer Australia, Cancer Council Australia, Canadian Cancer Society y Health Canada. Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que ayuden a responder la pregunta PICO, con el fin de disminuir el sesgo de publicación.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH³, términos generales, y términos de lenguaje libre.

³ Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

Población de interés: "Adenocarcinoma of Lung" (término MeSH) y "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" (término MeSH)



Intervención: "pembrolizumab" (término MeSH), "Keytruda" (término libre), y "chemotherapy" (término libre).

Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (**Figura N°1**). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 3 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

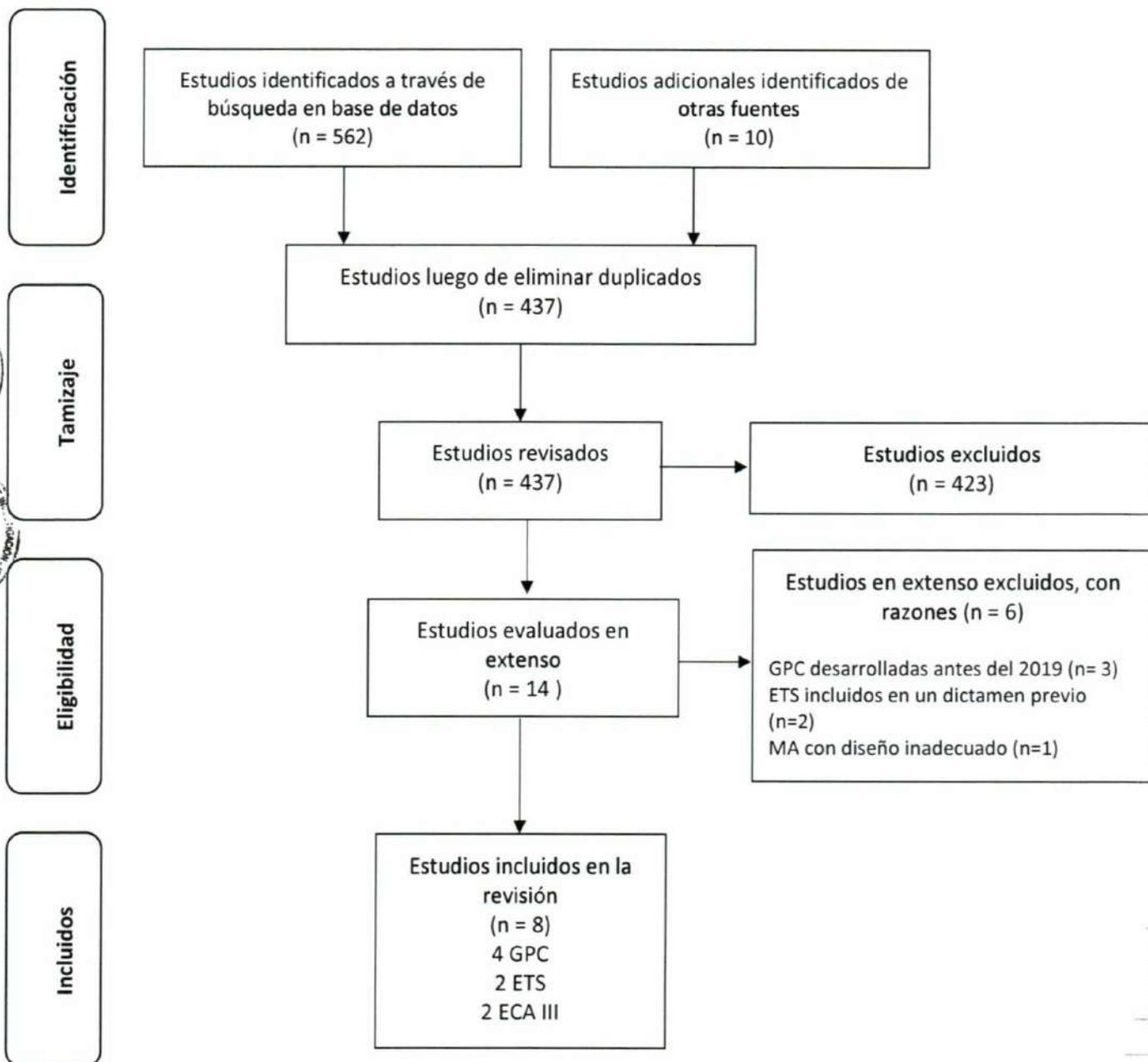
En la selección de la evidencia se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC) cuyas recomendaciones cuentan con un sistema de gradación de la evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que permitan responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Sólo se incluyó nueva evidencia publicada desde el 20 de octubre del 2017 (fecha de la búsqueda bibliográfica llevada a cabo en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017). Asimismo, en el presente dictamen preliminar se restringió la inclusión de GPC desarrolladas y publicadas en el último año (2019).

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 23 de diciembre del 2019. Cabe indicar que a la fecha (15 de julio del 2020) no se han detectado estudios adicionales a ser incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n=número; MA: meta análisis; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA III: ensayo clínico aleatorizado fase III.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica sobre el uso de pembrolizumab, comparado con QT-P, para el tratamiento de primera línea de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2020 – November 6, 2019)* (NCCN 2019).
- European Society for Medical Oncology (ESMO). *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* (Planchard et al. 2018). *Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee* (Planchard et al. 2019).
- Instituto Nacional de Cancerología (INCAN). *Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos* (Barrón-Barrón et al. 2019).
- The Japanese Lung Cancer Society (TJCS). *The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV* (Akamatsu et al. 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express programmed death ligand 1 (PD-L1) with a \geq 50 % tumour proportion score (TPS) with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive tumour mutations* (SMC 2017).



- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). *Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado (irreseccable o metastásico) sin tratamiento previo* (CONETEC 2019).

Revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación

- *Kim et al., 2019. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis* (R. Kim et al. 2019).

Dicha RS y MA incluyó cuatro ECA de fase III con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de tres esquemas de tratamiento: pembrolizumab en monoterapia vs. pembrolizumab + QT-P vs. QT-P sola. Dos de estos ECA de fase III responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen (ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042) mientras que los otros dos cuentan con otros diseños de estudio que no se ajustan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Dado que las estimaciones agregadas reportadas incluyen a los dos estudios que no responden a la pregunta de PICO de interés del presente dictamen preliminar, se optó por analizar los estudios KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 por separado.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Reck et al., 2019. *Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater* (Reck et al. 2019).
- Mok et al., 2019. *Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial* (Mok et al. 2019).



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica:

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2020 – November 6, 2019) (NCCN 2019)

Esta es una GPC sobre el manejo del CPCNP realizada por la NCCN de los Estados Unidos. Las recomendaciones son clasificadas en cuatro categorías según la calidad de la evidencia científica y el nivel de consenso del panel de miembros especialistas de la NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización⁴. Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera: la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto del panel para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN⁵.

Recomendaciones

El panel de la NCCN recomienda, de preferencia, el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado o metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR, ALK, ROS1, y BRAF, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % (categoría 1). En caso de contraindicación de uso de pembrolizumab, el panel de la NCCN recomienda la quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P; combinación un platino, como cisplatino o carboplatino, y un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, etopósido, o pemetrexed) (categoría 1).

La recomendación acerca del uso de pembrolizumab en la población de interés del presente dictamen preliminar se basó en los resultados de los ECA de fase III KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042. A criterio del panel, los resultados del segundo análisis interino del ECA KEYNOTE-024 mostró beneficio con pembrolizumab, en comparación con pemetrexed/platino (un esquema de QT-P), en la supervivencia global (SG) a los seis meses de seguimiento (80 % vs. 72 %). Asimismo, los panelistas indicaron que en dicho estudio

⁴ Disponible en www.nccn.org (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>). Ingresado el 19 de diciembre del 2019.

⁵ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.



se presentó una menor tasa de EA severos relacionados al tratamiento en el grupo pembrolizumab que en el grupo QT-P (27 % vs. 53 %). Los panelistas también argumentaron que en el ECA KEYNOTE-042 se observó un beneficio en la SG con pembrolizumab, en comparación con la QT-P, en un subgrupo de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % (medianas de SG de 20 meses vs. 12 meses) a favor de pembrolizumab.

En conclusión, para la población de interés del presente dictamen preliminar, la NCCN recomienda, de preferencia, el uso pembrolizumab en monoterapia; calificándola con un alto nivel de evidencia y alto grado de consenso. Por otro lado, el uso de la QT-P está recomendado para aquellos pacientes con contraindicación del uso de pembrolizumab.

Análisis crítico



Considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos que el panel elaborador de la GPC de la NCCN sólo utiliza la base de datos PubMed para la búsqueda de la literatura científica. Esto introduce riesgo de sesgo de publicación; dado que estudios publicados en otras bases de datos científicas no podrían ser identificados. Asimismo, tampoco se han descrito las estrategias de búsqueda ni los criterios de selección de los estudios a incluirse en la guía. Además, llama la atención que los panelistas de la GPC de la NCCN elaboren las recomendaciones relacionadas a pembrolizumab sin tener en cuenta las limitaciones de la evidencia encontrada, principalmente relacionadas a los hallazgos prematuros de los estudios y procedente de un subgrupo de pacientes. Finalmente, es importante señalar que algunos miembros del panel elaborador de la GPC presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Merck & Co., Inc.*, que es la empresa farmacéutica que fabrica pembrolizumab.



European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (Planchard et al. 2018). **Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee** (Planchard et al. 2019)

La GPC para el manejo del CPCNP de la ESMO se desarrolla con procedimientos estandarizados, los cuales se encuentran descritos en su página web⁶, y utiliza el sistema de gradación del Infectious Diseases Society of America (*Khan et al. 2010*) para clasificar

⁶ Disponible en www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Ingresado el 19 de diciembre del 2019.



el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones⁷. Cabe indicar que el 18 de setiembre del 2019, el panel elaborador de la GPC de la ESMO publicó una actualización que contiene información complementaria de relevancia para términos del presente dictamen preliminar, la cual ha sido incluida en el cuerpo de la evidencia (Planchard et al. 2019).

Recomendaciones

Las recomendaciones de esta GPC para los pacientes con CPCNP avanzado (estadio IV) sin las mutaciones oncogénicas activadoras (i.e. mutaciones EGFR, ALK, BRAF y ROS1) y sin contraindicación de uso de inmunoterapia⁸ están divididas según el porcentaje de expresión tumoral del PD-L1.

Para los pacientes con expresión tumoral del PD-L1 de cualquier nivel y que presenten buena funcionalidad (ECOG⁹ 0-2), esta guía tiene entre sus recomendaciones el uso de QT-P (combinación de un platino, como cisplatino o carboplatino, y un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, etopósido, o pemetrexed) durante 4 a 6 ciclos (nivel de evidencia: I, grado de recomendación: A). Para los pacientes con menor funcionalidad (ECOG 3-4), esta guía recomienda la mejor terapia de soporte (nivel de evidencia: II, grado de recomendación: B).

Por otro lado, para la subpoblación específica de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % (población de interés del presente dictamen preliminar) y buena funcionalidad (ECOG 0-1), esta guía recomienda pembrolizumab como tratamiento de preferencia (nivel de evidencia: I, grado de recomendación: A).

La recomendación de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para los pacientes sin mutación de los genes EGFR y ALK, con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % se basó en tres publicaciones del ECA de fase III KEYNOTE-024 y una publicación del estudio

⁷ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

⁸ Los panelistas indican como ejemplos de contraindicación de uso de inmunoterapia a alguna enfermedad autoinmune o a trasplante de órgano.

⁹ ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.



KEYNOTE-042. Es importante resaltar que una de las publicaciones del estudio KEYNOTE-024 fue un resumen oral en el cual se actualizaron los resultados de eficacia con 12 meses adicionales de seguimiento (mediana de seguimiento de 25.2 meses). Con respecto a los resultados del ECA KEYNOTE 024, los panelistas argumentaron que, en dicho estudio, pembrolizumab mostró beneficios sobre la QT-P (i. e. pemetrexed/platino) en la SG (HR = 0.6, IC 95 %: 0.41–0.89, $p=0.005$), la SLP, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la calidad de vida y la seguridad. Con respecto a los resultados del ECA KEYNOTE-042, los panelistas señalaron que pembrolizumab también habría mostrado beneficios en la SG para dicha población.

Análisis crítico

De acuerdo al dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos falta de claridad respecto a los métodos utilizados para la búsqueda de evidencia; dado que en la página web de la ESMO no se reportan las bases de datos utilizadas para la búsqueda de evidencia, las estrategias de búsqueda ni los criterios de selección de la evidencia utilizadas por el panel elaborador de la GPC de CPCNP metastásico. Además, la GPC de la ESMO no muestra el análisis crítico de los sesgos y amenazas a la validez interna de los resultados de los estudios al elaborar sus recomendaciones. Debido a la incertidumbre sobre la rigurosidad metodológica durante la elaboración de esta GPC, las recomendaciones brindadas por los miembros del panel de la GPC de la ESMO deben tomarse con precaución. Finalmente, cabe indicar que los panelistas presentaron conflicto de intereses dado que algunos de ellos reciben estipendios por parte de la empresa farmacéutica que elabora pembrolizumab, Merck & Co., Inc.



Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos (Barrón-Barrón et al. 2019)

La guía INCAN para el tratamiento del CPCNP es una guía mexicana elaborada por representantes de la Sociedad Mexicana de Oncología, así como metodólogos en GPC. Las recomendaciones se formularon mediante consenso formal; utilizando el método Delphi y estableciendo en 70 % como punto de corte para definir acuerdo de expertos. Para asignar el nivel de evidencia y grado de recomendación a las sugerencias de tratamiento, el panel

elaborador de la GPC utilizó la clasificación del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*¹⁰ (Harbour y Miller 2001).



Recomendaciones

El panel que elaboró la GPC de la INCAN recomienda el uso de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento de preferencia de primera línea para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón con alta expresión de PD-L1 (\geq 50 %), con resultados negativos en las mutaciones EGFR y ALK y sin contraindicación de uso de inmunoterapia (e. g. condición autoinmune que requiera el uso de tratamiento inmunosupresor) (nivel de evidencia: 1+, grado de recomendación: A). Con respecto a la quimioterapia, el panel de la INCAN recomienda el uso de los esquemas de platino + pemetrexed (i.e. QT-P) en los pacientes con CPCNP etapa clínica IV de estirpe adenocarcinoma (nivel de evidencia: 1++, grado de recomendación: A).

El panel que elabora la GPC de la INCAN basó su recomendación de uso de pembrolizumab en los resultados del ECA de fase III KEYNOTE-024. El panel de la INCAN señala que, de acuerdo con los resultados del estudio KEYNOTE-024, pembrolizumab, en comparación con la QT-P, ofrecería mayor SG y SLP en pacientes con CPCNP escamoso y adenocarcinoma avanzados con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % sin tratamiento sistémico previo. Cabe indicar que los panelistas no tuvieron en cuenta la seguridad comparativa entre pembrolizumab y la QT-P.



Análisis crítico

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encontró una falta de evaluación de los riesgos y beneficios de los tratamientos propuestos. Es decir, no se mencionaron cuáles fueron los EA serios más frecuentes en los tratamientos propuestos, o si los beneficios obtenidos en los principales desenlaces de eficacia superaban a los de seguridad. Asimismo, en el documento no se mencionan los aspectos relacionados a la revisión por expertos externos antes de su publicación, ni se incluyen procedimientos para actualizar la guía. Por otro lado, llama la atención que en la

¹⁰ La escala de la SIGN utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a revisiones sistemáticas de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++, + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sean estudios individuales (e. g. ECA, estudios de cohortes, etc.) o RS. Esta valoración de la calidad de la evidencia científica de los diferentes estudios es posteriormente usada en la gradación de la fuerza de las recomendaciones desde la A (fuertemente recomendado) hasta la D (débilmente recomendado).

publicación no se encuentra las declaraciones de los conflictos de interés por parte de los autores y colaboradores de la GPC del INCAN.



The Japanese Lung Cancer Society (TJCS). The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV (Akamatsu et al. 2019)

Esta GPC sobre el manejo del CPCNP estadio IV fue elaborada por un panel de expertos de la TJCS, quienes la desarrollaron por consenso, de acuerdo a procedimientos estandarizados según la metodología GRADE (del inglés *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹¹. Luego de un proceso de revisión sistemática de la literatura y selección de la evidencia, ésta se clasificó según la fuerza de la evidencia¹². Posteriormente, luego de tener en cuenta otros factores, tales como el balance riesgo-beneficio y los valores sociales, se formularon las recomendaciones finales clasificándolas en dos niveles y dos direcciones¹³.

Recomendaciones

El panel elaborador de la GPC de la TJCS recomienda, de preferencia, el uso de pembrolizumab en monoterapia como primera línea de tratamiento para los pacientes con CPCNP de estadio IV, con resultados negativos para las mutaciones EGFR, ALK, ROS1, y BRAF, con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50 %, y con ECOG 0 o 1 (grado de recomendación: 1, nivel de evidencia: B, tasa de consenso: 96 %). Asimismo, el panel de la GPC de la TJCS recomienda el uso de la QT-P en el mismo grupo de pacientes que presenten ECOG 2 (grado de recomendación: 1, nivel de evidencia: A, tasa de consenso: 85 %).

Las recomendaciones de la GPC de la TJCS respecto a pembrolizumab en nuestra población de interés se basaron en los hallazgos del segundo análisis interino del ECA KEYNOTE-024, el cual mostró, según el panel, un beneficio con pembrolizumab sobre la QT-P en el desenlace primario de SLP y en los desenlaces secundarios de SG y TRO. Asimismo, los panelistas indicaron que se presentó una menor cantidad de EA de grado 3 o más en el grupo pembrolizumab, comparado con el grupo QT-P.

¹¹ De la página web: <https://www.gradeworkinggroup.org/>. Ingresado el 17 de diciembre del 2019.

¹² Fuerza de la evidencia A (alta): múltiples estudios de alta calidad con resultados consistentes. Fuerza de la evidencia B (moderada): un estudio de alta calidad. Fuerza de la evidencia C (baja): estudios con severas limitaciones. Fuerza de la evidencia D (muy baja): estudios con limitaciones muy severas u opinión de expertos.

¹³ Tipos de recomendaciones: Nivel 1 (fuerte) con dirección positiva = se recomienda hacer. Nivel 2 (débil) con dirección positiva = se sugiere hacer. Nivel 1 (fuerte) con dirección negativa = se recomienda no hacer. Nivel 2 (débil) con dirección negativa = se sugiere no hacer.

Análisis crítico

Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentra una falta de transparencia respecto a las estrategias de búsqueda sistemática de la literatura científica utilizadas por los metodólogos para seleccionar la evidencia, ni tampoco se describen con claridad los criterios de selección de los estudios incluidos para formular las recomendaciones. Asimismo, si bien los panelistas indicaron que la evidencia seleccionada para elaborar las recomendaciones de pembrolizumab correspondían a resultados prematuros (KEYNOTE-024), no consideraron el hecho de que los resultados de los análisis interinos están sobrestimados, por lo que dichas diferencias se deberían considerar como preliminares. Además, la GPC de la TJCS no incluye una metodología para su actualización ni una revisión por expertos externos antes de su publicación. Por otro lado, es importante señalar que algunos miembros del panel de expertos presentaron conflictos de intereses con el laboratorio que produce pembrolizumab (*Merck & Co., Inc.*), dado que recibieron estipendios por parte de esta compañía.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express programmed death ligand 1 (PD-L1) with a \geq 50 % tumour proportion score (TPS) with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive tumour mutations (SMC 2017)

Recomendación

Esta ETS recomienda el uso restringido de pembrolizumab dentro del sistema de salud escocés para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %. Luego de realizar una evaluación de la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes e impacto del uso de pembrolizumab en monoterapia en el sistema de salud escocés, el comité evaluador del SMC aceptó el uso de pembrolizumab dentro del sistema de salud escocés para la población previamente mencionada. El uso de pembrolizumab está restringido bajo una regla de detención de uso a los dos años. Esta evaluación se realizó bajo el proceso de evaluación de medicamentos para el final de la vida y enfermedades huérfanas.



El análisis de eficacia y seguridad de pembrolizumab se basó en los resultados del segundo análisis interino del ECA de fase III KEYNOTE-024 (Reck et al. 2016); el cual se llevó a cabo luego de una mediana de seguimiento de 11.2 meses. El comité evaluador del SMC indicó que el uso de pembrolizumab, en comparación con la QT-P, mostró beneficio en los desenlaces de SLP y SG; a pesar que un alto porcentaje del grupo QT-P pasó a recibir pembrolizumab. Asimismo, indicaron que el uso de pembrolizumab ofrecería un perfil de seguridad más tolerable que el de la QT-P. Adicionalmente, el comité evaluador también consideró la perspectiva de un grupo de representantes de los pacientes y clínicos, agrupados en el PACE (del inglés *Patient and Clinician Engagement*) quienes también señalaron que pembrolizumab ofrecería menor cantidad de EA, pero mejor SLP y calidad de vida que la QT-P en los pacientes con CPCNP avanzado. Es importante señalar que algunas organizaciones que participaron del grupo PACE fueron financiadas por la compañía farmacéutica que produce pembrolizumab, *Merck & Co., Inc.*



El análisis económico se basó en los resultados de un análisis de costo-utilidad presentado por la compañía farmacéutica que produce pembrolizumab, *Merck & Co., Inc.* El comité evaluador del SMC señaló algunas limitaciones de este análisis de costo-utilidad. Entre estas limitaciones destacan: el alto porcentaje de pacientes del grupo QT-P que pasó a recibir pembrolizumab (44 %), la inmadurez de los resultados (debido al detenimiento prematuro del estudio) y la incertidumbre sobre el valor de sobrevida global esperada a los 5 años en los pacientes que reciben quimioterapia utilizado en el análisis (1.9 % según el análisis de *Merck & Co., Inc* versus 5 % según el *National Lung Cancer Audit Registry*). Adicionalmente, se incluyeron acuerdos comerciales confidenciales con la compañía farmacéutica que manufactura pembrolizumab (*Merck & Co., Inc.*) para reducir el precio de adquisición. Esta reducción del precio de adquisición, sumada al proceso de evaluación de pembrolizumab como droga ultra-huérfana¹⁴ y como tratamiento al final de la vida¹⁵, condujo al comité de evaluación del SMC a aceptar mayor incertidumbre en la evaluación económica.

En conclusión, SMC recomendó el uso de pembrolizumab, como monoterapia, para el tratamiento de primera línea para pacientes adultos con CPCNP metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %, restringiendo su uso sólo para dos años, después de consideraciones adicionales que buscaron mejorar los resultados de costo-efectividad. Esto porque, inicialmente, los análisis económicos fueron desfavorables, debido principalmente al alto precio del

¹⁴ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menor (o alrededor de 100 personas en Escocia).

¹⁵ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva al fallecimiento dentro de los siguientes tres años con los tratamientos disponibles a la fecha.

medicamento y a la incertidumbre en relación al beneficio con pembrolizumab, en comparación con la QT-P, en la SG a largo plazo.



**Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC).
Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado
(irreseccable o metastásico) sin tratamiento previo (CONETEC 2019)**

La ETS elaborada por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina, evaluó la efectividad y seguridad comparada de pembrolizumab como opción terapéutica del CPCNP avanzado (irreseccable o metastásico) como tratamiento de primera línea, tanto en monoterapia como asociado a la QT-P, para decidir su cobertura obligatoria en el sistema de salud argentino, contemplando el impacto presupuestario que dicha decisión conllevaría.



Recomendación

Entra las recomendaciones formuladas por la CONETEC, la primera de ellas fue no incorporar pembrolizumab a la cobertura obligatoria en las condiciones de aquel momento (año 2019).

Las recomendaciones de esta ETS se basaron en cuatro publicaciones de ECA, seis políticas de cobertura, tres GPC y una ETS. Las cuatro publicaciones de ECA corresponden a: segundo análisis interino del ECA KEYNOTE-024 (Reck et al. 2016 y Brahmer et al. 2017, ambos incluidos en el presente dictamen preliminar), un análisis de los pacientes del ECA KEYNOTE024 que recibieron terapia de segunda línea y un resumen del ECA KEYNOTE-042 presentado en el *ASCO Annual Meeting*. 2018. A criterio del panel de la CONETEC, esta evidencia es de alta calidad para los desenlaces de seguridad, y de moderada calidad para los desenlaces de SG y mortalidad. Según lo señalado por el panel, dichos estudios mostraron que el uso de pembrolizumab en monoterapia mejoró los desenlaces de SG y de mortalidad de forma considerable, con un perfil de seguridad tolerable, en comparación con la QT-P, en los pacientes con CPCNP avanzado, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %, la cual es una población similar a la planteada en la pregunta PICO del presente dictamen. Los panelistas agregaron que los resultados de calidad de vida del ECA KEYNOTE-024 no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre pembrolizumab en monoterapia vs. QT-P en la población total del estudio.





Luego, al llevar a cabo los análisis económicos, los panelistas concluyeron que, al precio de lista, el uso de pembrolizumab en monoterapia no era una intervención costo-efectiva para el sistema de salud público argentino. En ese sentido, no recomendaron su financiación a través del sistema de Obra Social Nacional (sistema de cobertura pública en salud de Argentina), y sugirieron establecer acuerdos económicos con la empresa que manufactura pembrolizumab para lograr una disminución sustancial del precio.

En conclusión, la ETS de la CONETEC de Argentina no recomendó el uso de pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP avanzado, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %, porque los análisis de costo-efectividad resultaron desfavorables, en comparación con el uso de la QT-P. En cambio, sugirieron iniciar acuerdos comerciales para lograr una disminución sustancial del precio, y mejorar así los análisis económicos hasta hacerla financiable por el sistema de cobertura pública.

iii. Ensayos clínicos

Reck et al., 2019a. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater (Reck et al. 2019)

Los resultados del segundo análisis interino del ECA KEYNOTE-024 han sido descritos y evaluados ampliamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017. El ECA KEYNOTE-024 es un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, de fase III, que fue financiado por el laboratorio *Merck & Co., Inc.*, fabricante de pembrolizumab. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de pembrolizumab (200 mg vía endovenosa cada tres semanas en 35 ciclos) frente a un esquema de QT-P, elegido por el investigador, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP avanzado (estadio IV), sin las mutaciones sensibles EGFR o translocaciones ALK, con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %, estado funcional ECOG 0-1, con al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST¹⁶ versión 1.1, y con al menos tres meses de esperanza de vida. Se desconoce cuántos pacientes incluidos en el estudio corresponden a la población de interés del presente dictamen preliminar; dado que sólo se reportó que el 82 % de la muestra del ECA KEYNOTE-024 presentaba el tipo histológico de CPCNP no escamoso, pero se desconoce qué porcentaje de estos participantes presentó el subtipo histológico de

¹⁶ Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos.

adenocarcinoma de pulmón (población de interés del presente dictamen preliminar). Por lo tanto, este estudio es considerado como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



El desenlace primario del ECA KEYNOTE-024 fue la sobrevida libre de progresión (SLP)¹⁷, mientras que los desenlaces secundarios fueron la sobrevida global (SG)¹⁸, y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los desenlaces exploratorios fueron los eventos adversos (EA) y el análisis por subgrupos de la eficacia de los medicamentos en estudio. Los autores pre-especificaron dos análisis interinos y un análisis final de los desenlaces de eficacia, correspondiendo el primer análisis interino a la evaluación de la TRO, el segundo análisis interino a la evaluación de la SLP (desenlace primario) y la SG (desenlace secundario), y finalmente se realizaría un análisis final para la SG si es que el estudio no era detenido prematuramente. Luego, durante pleno desarrollo del estudio, se llevó a cabo una modificación al protocolo, que permitió que un comité externo de investigadores cegados e independientes evalúe de manera interina los desenlaces de eficacia (Reck et al. 2016). Además, se estableció que de declararse la superioridad estadística de pembrolizumab sobre la QT-P, respecto a los desenlaces de SLP y SG en el segundo análisis, recomendarían la detención prematura del estudio con el objetivo de permitir el cruzamiento de tratamiento o `crossover` de manera opcional de los pacientes del grupo QT-P para recibir pembrolizumab en monoterapia luego de que se verificara la progresión de enfermedad mediante una evaluación radiológica independiente.



La asignación aleatoria de los tratamientos se realizó en una razón 1:1, estratificada según: grado de funcionalidad ECOG (0 vs. 1), tipo histológico del tumor (escamoso vs. no escamoso) y región de reclutamiento (Asia vs. no Asia). Los pacientes recibieron el tratamiento asignado hasta completar los ciclos de tratamiento especificados en el protocolo, o hasta que se presente evidencia de progresión acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1, toxicidad inaceptable, decisión del investigador, o decisión del paciente.

La SG se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba *log-rank* estratificada. Los *hazard ratio* (HR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95 % fueron calculados utilizando el modelo de Cox estratificado. Respecto al ajuste por multiplicidad, los autores establecieron en el

¹⁷ Se definió a SLP como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de progresión objetiva o muerte, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión. Los eventos de progresión se llevaron a cabo por un grupo cegado e independiente de investigadores que analizaron los datos radiológicos de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1.

¹⁸ Se definió a SG como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de muerte por cualquier causa, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión.



protocolo del estudio que el error tipo I global sería de 2.5 % (una cola) y que los análisis serían realizados de forma secuencial y jerarquizada. Para el ajuste por multiplicidad del análisis de SG, los autores aplicaron el método de Hwang-Shih-DeCani. Adicionalmente, los autores señalaron que, de haber menos de 110 muertes al momento del segundo análisis interino, se utilizaría un alfa nominal de 0.01 % para la evaluación de la SG y así evitar el detenimiento prematuro del estudio. Por otro lado, para considerar el cruce de los pacientes del grupo QT-P al grupo pembrolizumab en los análisis de SG, los autores ajustaron el alfa mediante los modelos rango que preserva el tiempo de falla estructural (RPSFT del inglés *rank preserving structural failure time*), 'modelos de dos etapas' (two-stage adjustment method), y 'probabilidad inversa censura ponderada' (IPCW del inglés *Inverse Probability Censoring Weighted*) (Pacheco, Gao, y Camidge 2019) luego que el ECA KEYNOTE-024 fuese detenido prematuramente (después del segundo análisis interino). Se desconoce si dichos resultados finales se ajustaron adicionalmente por multiplicidad.



Los EA reportados por los autores fueron gradados según *el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*. Los EA serios se siguieron hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio y los otros EA se monitorizaron hasta 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio. El patrocinador revisó todos los EA y condensó varios términos preferidos de EA que sugerían una etiología inmunomediada para categorías específicas, independientemente de la evaluación realizada por el investigador.



La calidad de vida fue evaluada utilizando las *escalas European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items (EORTC QLQ-C30)*, *EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items (EORTC QLQ-LC13)*, y el *EuroQol (EQ-5D-3L)*, y fueron evaluadas para todos los pacientes que completaron dichos cuestionarios hasta luego de 15 semanas de tratamiento.

A continuación, se presentan los resultados finales de desenlaces de SG y EA del ECA KEYNOTE-024, analizadas en la población por intención a tratar (ITT)¹⁹.

Resultados

La publicación de Reck et al., 2019 reporta una mediana de seguimiento de 25.2 meses (rango: 20.4 - 33.7 meses) con un corte de la data a julio del 2017. La mediana de duración

¹⁹ Pacientes que fueron aleatorizados a cada grupo de tratamiento al inicio del estudio.

de tratamiento fue: 7.9 meses (rango: 1 día - 28.8 meses) en el grupo pembrolizumab y 3.5 meses (rango: 1 día – 30.5 meses) en el grupo QT-P.

Al momento del análisis final, 235 pacientes habían discontinuado el tratamiento (114 en el grupo pembrolizumab y 121 en el grupo QT-P). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.205$, calculado por el equipo evaluador el IETSI²⁰). El principal motivo de discontinuación fue la progresión de la enfermedad (67 [58.8 %] pacientes en el grupo pembrolizumab y 76 [62.8 %] en el grupo QT-P). Además, cabe resaltar la diferencia en la proporción de tratamientos discontinuados por eventos adversos (30 [26.3 %] pacientes en el grupo pembrolizumab y 19 [15.7 %] en el grupo QT-P) y por indicación del médico (1 [0.9 %] paciente en el grupo pembrolizumab y 11 [9.1 %] en el grupo QT-P). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los motivos de discontinuación de cada grupo ($p=0.012$, calculado por el equipo evaluador el IETSI²¹).

De los 151 pacientes en el grupo QT-P, 97 (64 %) recibieron un medicamento anti-PD-L1 luego de la progresión tumoral. De estos 97 pacientes, 82 cruzaron al grupo pembrolizumab dentro del estudio y los otros 15 recibieron el anti-PD-L1 fuera del estudio (12 como segunda línea y 3 como tercera o ulterior línea). Por otro lado, 56 (36 %) pacientes del grupo pembrolizumab recibieron alguna otra terapia subsecuente luego de progresión tumoral (e.g. cirugía, radioterapia, quimioterapia, e inmunoterapia anti-PD-L1); sin embargo, no se especifica cuántos pacientes asignados al grupo pembrolizumab recibió QT-P luego de progresión tumoral.

Sobrevida global (SG)

Los resultados muestran mayor SG a favor de pembrolizumab, comparado con recibir QT-P (HR de mortalidad por cualquier causa = 0.63, IC 95 %: 0.47 – 0.86, p de una cola = 0.002). La mediana de SG del grupo pembrolizumab fue de 30.0 meses (IC 95 % 18.3 – no alcanzado [NA]) y la del grupo QT-P fue de 14.2 meses (IC 95 %: 9.8 - 19.0 meses). El Equipo Técnico del IETSI calculó que, con los resultados de mortalidad mostrados en los grupos pembrolizumab (73/154, 47.40 %) y QT-P (96/151, 63.58 %), el riesgo relativo (RR) de muerte entre los grupos de tratamiento (RR = 0.74; IC 95 % 0.61 – 0.92; $p = 0.0056$)²² no alcanzó el punto de corte de significancia estadística ajustado por múltiples comparaciones (0.004).

²⁰ Prueba chi-cuadrado: Grupo pembrolizumab: 114 de 154 pacientes discontinuaron el tratamiento. Grupo QT-P: 121 de 151 pacientes discontinuaron el tratamiento.

²¹ Exacta de Fisher: Grupo pembrolizumab: progresión de la enfermedad (67), evento adverso (30), muerte (7), retiro del paciente (7), respuesta completa (2) y decisión del médico (1). Grupo QT-P: progresión de la enfermedad (76), evento adverso (19), muerte (9), retiro del paciente (6), respuesta completa (0) y decisión del médico (11).

²² Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 73 96 81 55, exact*.

Eventos adversos (EA)

Comparado con QT-P, el grupo pembrolizumab presentó menor incidencia de EA (118/154, 76.6 % vs. 135/151, 90.0 %) y menor incidencia de EA de grado 3 a 5 relacionados al tratamiento²³ (48/154, 31.17 % vs. 80/151, 52.98 %; RR = 0.59, IC 95 %: 0.45 – 0.78, $p < 0.001$)²⁴. Cabe destacar que, en la tabla de resultados de eventos adversos, 21 pacientes del grupo pembrolizumab y 16 del grupo QT-P presentaron EA que condujeron a la discontinuación; sin embargo, en el flujograma de participación se reportó que el número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA fue de 30 en el grupo pembrolizumab y 19 en el grupo QT-P.

La página web de clinicaltrials.gov²⁵ reporta la incidencia de EA separándolos en EA serios y EA no serios. Respecto a la incidencia de EA serios, esta fue similar entre los grupos pembrolizumab (68/154, 44.16 %) y QT-P (66/150 44.0 %). Sin embargo, el tipo de EA serio fue diferente entre ambos grupos. Así, pembrolizumab mostró mayor incidencia de neumonitis (7/154, 4.55 % vs. 1/150, 0.67 %), efusión pleural (5/154, 3.25 % vs. 3/150, 2 %) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4/154, 2.60 % vs. 1/150, 0.67 %). A su vez, QT-P mostró mayor incidencia de neumonía (3/154, 1.95 % vs. 9/150, 6 %) y anemia (2/154, 1.30 % vs. 5/150, 3.33 %). Respecto a la incidencia de EA no serios, esta fue menor en el grupo pembrolizumab (131/154, 85.06 %), comparado con QT-P (141/150, 94 %). Esta diferencia es estadísticamente significativa (RR = 0.90, IC 95 %: 0.84 – 0.98, $p = 0.014$)²⁶.

Calidad de vida

Los resultados de calidad de vida fueron reportados en la publicación de Brahmer et al., 2017, y fueron evaluados y analizados por el Equipo Técnico del IETSI en el Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017. No se encontraron resultados adicionales a los ya evaluados en dicho dictamen preliminar. Brevemente, luego de 15 semanas de tratamiento, se evidenció una mejora de 7.8 puntos (estadísticamente significativa) en el promedio del cambio del dominio de estado de salud global del QLQ-C30; sin embargo, en esta escala, las diferencias sólo se tornan clínicamente relevantes si superan los 10 puntos. También se observó una mejora estadísticamente significativa de 3.9 puntos en la diferencia media de los mínimos cuadrados de la escala análoga visual del EQ-5D-3L. Sin embargo, al tratarse de una escala

²³ EA grado 3: EA severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida, EA grado 4: EA que tiene consecuencias que pondrían en peligro la vida, por lo que se requiere alguna intervención de urgencia; EA grado 5: EA que podría resultar en muerte.

²⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: `csi 48 80 106 71, exact.`

²⁵ Página web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02142738>. Ingresado el 10 de diciembre del 2019.

²⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: `csi 131 141 23 9, exact.`



que va desde el 0 al 100, la diferencia observada de 3.9 puntos no implica una mejoría clínicamente relevante. En otras palabras, pembrolizumab no ofrecería un beneficio adicional a la QT-P en la calidad de vida de la población total del estudio.



Análisis crítico

Es importante considerar que en la evaluación de los resultados finales del ECA KEYNOTE-024 existen limitaciones que se deben tener en cuenta antes de determinar si existe un beneficio neto con pembrolizumab, comparado con la QT-P, respecto a los desenlaces de interés de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como son los desenlaces de SG, seguridad y calidad de vida.

En primer lugar, el diseño de etiqueta abierta del ECA KEYNOTE-024 puede alterar la realización de las intervenciones e introduce riesgo de sesgo de información. Al no existir cegamiento, los pacientes pudieron recibir tratamientos diferenciados según el grupo de intervención; los cuales afectarían la validez interna de los resultados observados. Del mismo modo, la medición de las variables y las decisiones que se tomen entorno a estas mediciones podrían verse afectadas por el conocimiento de la intervención que recibe cada paciente. Esto podría explicar la mayor tasa de discontinuación debida a la decisión del médico en el grupo QT-P; así como la cantidad de pacientes que pasaron del grupo QT-P al grupo pembrolizumab (82 pacientes); a pesar de no cumplir con el requisito de progresión de la enfermedad señalado en el protocolo (76 pacientes con progresión de enfermedad). El riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento aumenta con la continua monitorización de los datos por parte de los investigadores y los patrocinadores; i.e., los análisis interinos y la revisión de los EA con etiología inmunomediada por parte del patrocinador.



En segundo lugar, los cambios en el tratamiento recibido también afectan la validez interna del ECA KEYNOTE-024. Durante el seguimiento, 15 pacientes (9.9 %) del grupo QT-P recibieron anti-PD-L por fuera del *crossover*, por lo tanto, se desconoce el tipo de control que recibieron esos pacientes. De manera similar, 56 pacientes (36.4 %) del grupo pembrolizumab recibieron terapia subsecuente luego de la progresión tumoral, pero no todos ellos recibieron QT-P. El cruzamiento de intervenciones (pembrolizumab y quimioterapia) en el análisis por intención de tratar provoca que las medidas de asociación tiendan a la neutralidad. Sin embargo, en el ECA KEYNOTE-024 la proporción de pacientes que cambiaron de tratamiento fue asimétrica (36.4% en el grupo pembrolizumab vs. 64.2 % en el grupo QT-P), no todos los pacientes que discontinuaron el tratamiento asignado cruzaron al otro brazo de tratamiento -especialmente en el grupo pembrolizumab donde recibieron cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia- y los motivos de discontinuación del tratamiento fueron diferentes entre los grupos de intervención. En este escenario es de especial interés la alta proporción de pacientes que discontinuaron el



tratamiento al cual fueron asignados (74 % del grupo pembrolizumab y 80 % del grupo QT-P) porque resulta difícil atribuir un efecto causal a tratamientos que fueron descontinuados por la mayoría de pacientes. Sumado a esto, la falta de cegamiento y la mayor proporción de pacientes descontinuados por decisión del médico en el grupo QT-P introducen riesgo de sesgo y generan incertidumbre sobre la validez interna de los resultados reportados.

En tercer lugar, el ECA KEYNOTE-024 evaluó múltiples desenlaces; por lo tanto, los valores de alfa de estos desenlaces debieron ajustarse por multiplicidad. El protocolo del ECA KEYNOTE-024 señala que el alfa global del estudio sería de 2.5 % (una cola) y que el alfa del análisis de SG sería controlada con el método Hwang-Shih-DeCani; sin embargo, los autores señalan que el análisis final no tomó en cuenta la multiplicidad porque en el segundo análisis interino la diferencia fue significativa. Al respecto, debemos resaltar que el protocolo de estudio señala que, durante el segundo análisis interino, de encontrarse menos de 110 eventos de SG, el alfa nominal de SG sería de 0.01 %. Al momento del segundo análisis interino habían ocurrido 108 eventos y el HR de muerte fue de 0.60 (IC 95 %: 0.41 - 0.89; $p = 0.005$); es decir, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, debemos tomar en cuenta que el ajuste por multiplicidad se utiliza para reducir la probabilidad de cometer error tipo I; por lo tanto, obviar el ajuste por multiplicidad por observar un resultado “aparentemente significativo” en un análisis previo no es una justificación sólida. Finalmente, considerando que se llevaron a cabo dos análisis interinos y un análisis final, y considerando que existieron tres desenlaces principales de eficacia y un desenlace de EA de relevancia para este dictamen (EA serios), se tendría en total 12 pruebas de hipótesis. Usando el método de Bonferroni, se obtendría un alfa de dos colas ajustado por multiplicidad de 0.004 (i.e., $0.05/12$) para el análisis final del desenlace de SG. Eso quiere decir que el HR de SG de 0.63 (p nominal (una cola) = 0.002) se encontraría en el límite de la significancia estadística, mientras que el RR de muerte de 0.74 (p de dos colas = 0.0056) no mostraría diferencia estadísticamente significativa. En consecuencia, los resultados de SG presentados en esta publicación tienen mayor riesgo de rechazar la hipótesis nula siendo esta verdadera.



Finalmente, es importante recalcar que el ECA KEYNOTE-024 es considerado como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar; dado que la población de interés del presente dictamen preliminar es solo un subgrupo de la población evaluada en el ECA. El 82 % de la población total del estudio presentaba CPCNP del tipo no escamoso, un tipo de CP que incluye al subtipo histológico de adenocarcinoma de pulmón (población de interés del presente dictamen preliminar), pero se desconoce la proporción exacta de pacientes del ECA KEYNOTE-024 que corresponde a la población de interés del presente dictamen preliminar.



En conclusión, debido a las limitaciones del ECA KEYNOTE-024; las cuales afectan su validez interna y su carácter de evidencia indirecta; lo cual afecta su validez externa, los resultados de este estudio impiden concluir que pembrolizumab ofrece beneficio alguno en términos de eficacia, seguridad o calidad de vida.

Mok et al., 2019. Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial (Mok et al. 2019)

El estudio KEYNOTE-042 (NCT02220894) es un ECA de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta, que fue financiado por el laboratorio *Merck & Co., Inc.*, fabricante de pembrolizumab. El ECA tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de pembrolizumab (200 mg en monoterapia, hasta un máximo de 35 ciclos) frente a QT-P de elección del investigador (carboplatino²⁷ asociado a pemetrexed²⁸ o paclitaxel²⁹), para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP metastásico, sin las mutaciones sensibles EGFR o translocaciones ALK, con expresión tumoral de PD-L1 \geq 1 %, estado funcional ECOG 0-1, con al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST³⁰ versión 1.1, y con al menos tres meses de esperanza de vida. El ECA KEYNOTE-042 corresponde a evidencia indirecta para términos del presente dictamen porque sólo el 30 % del total de pacientes (378/1274) presentó el tipo histológico de CPCNP no escamoso con una expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %; sin embargo, se desconoce qué proporción de los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a la población de interés del presente dictamen.



La asignación aleatoria de los tratamientos se realizó a razón 1:1 y se estratificó según el grado de expresión tumoral del PD-L1 (\geq 50 % vs. 1 - 49 %), el grado de funcionalidad ECOG (0 vs. 1), el tipo histológico del tumor (escamoso vs. no escamoso), y región de reclutamiento (Asia vs. no Asia). Los pacientes recibieron el tratamiento asignado hasta completar los ciclos de tratamiento especificados previamente, o hasta la evidencia de progresión acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1, toxicidad inaceptable, decisión del investigador, o decisión del paciente. Según el protocolo del estudio, no se permitió el cruce de tratamiento (*crossover*) del grupo QT-P para recibir pembrolizumab en monoterapia luego de progresión tumoral. No obstante, se

²⁷ Área bajo la curva de 5 a 6 mg/mL por minuto.

²⁸ Dosis de 500 mg/m². Los pacientes podían continuar con dosis de pemetrexed como mantenimiento cada tres semanas luego de los ciclos de inducción, especialmente en los pacientes con histología de CPCNP tipo no escamoso.

²⁹ Dosis de 200 mg/m².

³⁰ Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos.

permitió el uso de terapia subsecuente luego de progresión en los pacientes del grupo pembrolizumab y QT-P, de acuerdo con el criterio del investigador.



El desenlace primario del ECA KEYNOTE-042 fue la SG³¹; el cual fue evaluado en tres poblaciones: la población total del estudio (i. e. pacientes con expresión tumoral de PD-L1 \geq 1 %) y en los subgrupos de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 20 %, y \geq 50 %. Es importante resaltar que dichos desenlaces fueron incluidos luego de una serie de adendas al protocolo respecto a la evaluación de la SG en los diversos subgrupos a lo largo del desarrollo del estudio³². Asimismo, los autores plantearon como desenlaces secundarios: la SLP³³ y la TRO³⁴ en los tres subgrupos mencionados, y la evaluación de los EA. El análisis de los eventos de progresión se llevó a cabo por un grupo cegado e independiente de investigadores que analizaron los datos radiológicos de acuerdo con los criterios RECIST versión 1.1. No se menciona si el ECA KEYNOTE-042 evaluó desenlaces relacionados a la calidad de vida, ya que no se tiene acceso al protocolo completo del estudio.

El desenlace de SG se evaluó usando la prueba *log-rank* y la prueba Kaplan-Meier. El *hazard ratio* (HR) de muerte y su intervalo de confianza (IC) al 95 % fueron calculados mediante el modelo de regresión estratificado de Cox. Los autores pre-especificaron dos análisis interinos y un análisis final para los tres desenlaces primarios de eficacia. Los autores establecieron que el error tipo I global sería de 0.025 (una cola). El alfa ajustado por multiplicidad se calculó con la función de Hwang-Shih-DeCani. El alfa no fue ajustado por multiplicidad para el análisis de los subgrupos pre-especificados. Los resultados publicados por Mok et al., 2019 corresponden al segundo análisis interino, que se llevó a cabo 38 meses después del enrolamiento del primer paciente (corte de la data el 26 de febrero del 2018).



³¹ Se definió a SG como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de muerte por cualquier causa, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión.

³² Según la publicación de Mok et al., 2019, hubo tres adendas al protocolo en relación al desenlace primario. Al inicio, el desenlace primario fue la evaluación de la SG en el grupo de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %. Luego, debido a que aparecieron resultados favorables con pembrolizumab en otro estudio (el cual incluyó a pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 1 %), se cambió el desenlace primario a la evaluación de la SG en la población total del estudio, y en el grupo de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % luego del enrolamiento de 662 pacientes. Por último, luego de completar el enrolamiento del estudio, y debido a que aparecieron los resultados finales de otro estudio con pembrolizumab y con otro medicamento anti-PD-L1, se cambió el desenlace final a la evaluación de la SG en la población total del estudio, y en los subgrupos de pacientes con PD-L1 \geq 20 % y PD-L1 \geq 50 %.

³³ Se definió a SLP como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de progresión objetiva o muerte, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión. Los eventos de progresión se llevaron a cabo por un grupo cegado e independiente de investigadores que analizaron los datos radiológicos de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1.

³⁴ Se definió TRO como la proporción de pacientes con confirmación radiológica de respuesta completa o parcial.

Resultados

Entre diciembre del 2014 y marzo del 2017, 1274 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos pembrolizumab (637 pacientes) y QT-P (637 pacientes). Ambos grupos fueron similares en sus características socio-epidemiológicas (e. g. edad y sexo) y en las relacionadas al tumor (e. g. estado funcional ECOG, tipo histológico tumoral, estadio de enfermedad, metástasis cerebrales, proporción de pacientes con diferentes grados de expresión tumoral PD-L1, y tratamientos locales previos).

Respecto a la administración de los tratamientos, un paciente del grupo pembrolizumab no recibió el tratamiento asignado porque no cumplía los criterios de selección; mientras que 22 pacientes del grupo QT-P no recibieron el tratamiento debido al retiro del consentimiento (18 pacientes), fallecimiento previo al inicio del tratamiento (2 pacientes) o presencia de eventos adversos (2 pacientes). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (RR = 0.05, IC 95 % 0.01 – 0.34, $p < 0.001$)³⁵. Adicionalmente, 38 % de pacientes del grupo pembrolizumab y 44 % del grupo QT-P recibieron terapia subsecuente luego de discontinuar el tratamiento asignado ya sea por progresión tumoral, intolerancia al medicamento, u otra razón. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (RR = 0.85, IC 95 %: 0.75 – 0.97, $p = 0.0195$)³⁶.

Sobrevida global (SG)

Luego de una mediana de seguimiento de 12.8 meses (rango intercuartil de 6.0 a 20.0 meses) y madurez de la data al 89 %, los resultados del segundo análisis interino muestran que, en el subgrupo de pacientes con expresión tumoral PD-L1 \geq 50 %, el HR de SG fue de 0.69 (IC 95 % 0.56 - 0.85, $p=0.0003$). La diferencia en la mediana de SG fue de 7.8 meses, con medianas de SG de 20.0 meses (IC 95 % 15.4 – 24.9; $n = 299$) para el grupo pembrolizumab y de 12.2 meses (IC 95 % 10.4 – 14.2; $n = 300$) para el grupo QT-P.

Eventos adversos (EA)

Los resultados reportados sugieren que pembrolizumab tendría peor perfil de seguridad que la QT-P. Entre los EA serios más frecuentes en el grupo pembrolizumab fueron: embolismo pulmonar (2.4 % vs. 1.7 %), neumonitis (4.1 % vs. 0.2 %), efusión pleural (2.5 % vs. 0.8 %), hemoptisis (1.3 % vs. 0.2 %), disnea (1.4 % vs. 0.3 %), neumonía (8.0 % vs. 6.0 %), bronquitis (1.1 % vs. 0.3 %), muerte asociada a deterioro general (1.6 % vs. 0.8 %), efusión pericárdica (0.9 % vs. 0 %) y colitis (0.8 % vs. 0 %). Por otro lado, entre los EA serios más frecuentes en el grupo QT-P se destacan anemia (0.5 % vs. 3.8 %), neutropenia febril

³⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 1 22 636 615, exact*

³⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 240 282 397 355, exact*.

(0.2 % vs. 2.4 %), neutropenia (0 % vs. 0.9 %) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (0.6 % vs. 0.8 %).



Según los datos proporcionados por la página web clinicaltrials.gov⁴⁴, al corte de la data del 26 de febrero del 2018, se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de EA serios³⁷ (259/637, 41 % vs. 187/637, 29 %; $p < 0.001$)³⁸ y en la tasa de discontinuación por EA (122/637, 19 % vs. 89/637, 14 %; $p = 0.0158$)³⁹, con resultados desfavorables para el grupo pembrolizumab, en comparación con grupo QT-P, en la población total del estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de pacientes que experimentaron al menos un EA (EA totales; 610/637, 96 % vs. 606/637, 95 %; $p = 0.6871$).⁴⁰ Se presentaron diferencias estadísticamente significativas en favor del grupo pembrolizumab en el total de pacientes que experimentaron EA no serios (527/637, 83 % vs. 576/637, 90 %; $p < 0.001$)⁴¹, y en el total de EA grado 3 a 5 relacionados al tratamiento⁴² (113/637, 18 % vs. 252/637, 40 %; $p < 0.001$)⁴³.

Calidad de vida

A la fecha, no se han publicado los resultados relacionados a calidad de vida.



Análisis crítico

Las limitaciones del ECA KEYNOTE-042, respecto a los desenlaces de interés del presente dictamen, dificultan la interpretación de los resultados.

En primer lugar, las altas tasas de discontinuación del tratamiento asignado y la posterior administración de otros tratamientos introducen sesgo en los resultados observados. Dentro de la población con expresión tumoral PD-L1 $>$ 50 %, el 72.6 % (217/299) del grupo

³⁷ EA que resulta en muerte, o amenaza de muerte, o que requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por más de 24 horas, o que resulta en una incapacidad significativa o persistente o que interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida cotidiana, o que causa trastornos congénitos o defectos del nacimiento.

³⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: *csi 259 187 378 450, exact. RR 1.39, IC 95 % 1.20 – 1.61.*

³⁹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: *csi 122 89 516 548, exact. RR 1.37, IC 95 % 1.10 – 1.76.*

⁴⁰ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: *csi 610 606 27 31, exact. RR 1.00, IC 95 % 0.98 – 1.03.*

⁴¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: *csi 527 576 110 61, exact. RR 0.92, IC 95 % 0.88 – 0.96.*

⁴² EA que, a criterio de los investigadores, estaban relacionados al tratamiento. Según la CTCAE, los EA de grado 3 o más se definen de la siguiente manera: EA grado 3 corresponde a los EA severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida; EA grado 4 a aquellos EA que tienen consecuencias que pondrían en peligro la vida, por lo que se requiere alguna intervención de urgencia; EA grado 5 corresponde a un EA que podría resultar en muerte.

⁴³ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI con la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: *csi 113 252 525 385, exact. RR 0.45, IC 95 % 0.37 – 0.54.*





pembrolizumab y 64.7 % (194/300) del grupo QT-P descontinuaron el tratamiento asignado. Dado que más de la mitad de los pacientes asignados a cada grupo descontinuó el tratamiento y que se desconoce si estos presentaron características basales comparables al total de pacientes inicialmente aleatorizados, es posible que se haya introducido sesgo de selección que afecte los resultados observados. Adicionalmente, cerca del 40 % de los 1274 pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento subsecuente; lo cual dificulta el atribuir un efecto causal a las diferencias observadas.

En segundo lugar, el diseño de etiqueta abierta (ausencia de cegamiento) introduce riesgo de sesgo de realización y de detección. La falta de cegamiento puede inducir a un manejo diferenciado de los pacientes, según su grupo de estudio, lo cual podría explicar las diferencias observadas. Además del manejo diferenciado, podría producirse un desempeño diferenciado al momento de evaluar a los pacientes; especialmente si estas involucran un cambio en el manejo del paciente. Adicionalmente, en un escenario de etiqueta abierta, la realización de múltiples análisis interinos y las adendas introducidas al protocolo aumenta el riesgo de sesgo. Por lo tanto, los resultados observados deberían tomarse con suma precaución, dado que las diferencias observadas podrían deberse a otros factores (e.g. las terapias subsecuentes) y no al efecto de los medicamentos evaluados en el estudio.



En tercer lugar, al tratarse del segundo análisis interino se debe tener en cuenta que: i) el error tipo I debe ajustarse por multiplicidad de comparaciones y ii) las estimaciones con data inmadura tienen alto riesgo de sobreestimación (Bassler et al. 2010). Por ello, se tiene un alto riesgo de error tipo I en los resultados de SG, ya que se desconoce si las diferencias mostradas entre los grupos de tratamientos se mantendrían al momento de finalizar el estudio, o si estas se reducirían conforme se vaya alcanzando el número de eventos finales. En consecuencia, teniendo en cuenta las amenazas a la validez interna del estudio no es posible determinar que pembrolizumab ofrezca un beneficio adicional a la QT-P, respecto a la SG, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



En cuarto lugar, se debe recalcar que el ECA KEYNOTE-042 corresponde a evidencia indirecta; por lo tanto, los resultados observados podrían no responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Dado que se desconoce la proporción exacta de pacientes en el estudio que tienen CPCNP de subtipo adenocarcinoma de pulmón (población de interés del presente dictamen) existe incertidumbre sobre la validez externa del estudio. En ese sentido, dado el carácter preliminar de estos hallazgos, deberían servir para generar hipótesis a ser evaluadas en otros ensayos clínicos de fase III.

Finalmente, además de las limitaciones ya mencionadas, los resultados de seguridad mostraron un perfil de EA desfavorable para el uso de pembrolizumab, en comparación con

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES ADULTOS CON
ADENOCARCINOMA DE PULMÓN METASTÁSICO CON LAS MUTACIONES EGFR Y ALK NEGATIVOS Y PD-L1 \geq 50 %

el uso de QT-P. El grupo pembrolizumab presentó mayor prevalencia de EA serios (41 % vs. 29 %) y discontinuación del tratamiento por EA (19 % vs. 14 %) en la población total del estudio. Dado que la evaluación y gradación de los desenlaces de seguridad relacionados al tratamiento (i. e. EA de grado 3 a 5 relacionados al tratamiento) quedan a criterio del investigador, quien conoce la asignación de los tratamientos de cada paciente, se introduce riesgo de sesgo de realización y de detección, lo cual compromete la validez interna a estos resultados.





V. DISCUSIÓN

Si bien se reportó una mayor cantidad de EA de grado 3 a 5 relacionados al tratamiento en el grupo QT-P que en el grupo pembrolizumab, es importante resaltar que las prevalencias que contribuyeron principalmente a dichas diferencias estadísticas fue el reporte de anemia (0.6 % vs. 13 %) y de neutropenia (0 % vs. 8.5 %), los cuales son esperables con la QT-P y en muchos casos son prevenibles (Stinchcombe y Socinski 2018; Yang et al. 2013; Kuter 2015).

Comentarios sobre la evidencia

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab en monoterapia, en comparación con el uso de la QT-P, como primera línea de tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %. Esta evaluación se realizó en el marco de una solicitud de reconsideración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017. Para ello se realizó una actualización de la búsqueda sistemática de la literatura, lo cual permitió la identificación de cuatro GPC, dos ETS y dos ECA fase III (KEYNOTE-24 y KEYNOTE-042) las cuales aportan información de relevancia en relación con la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.



Los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 son estudios de fase III, de etiqueta abierta, multicéntricos, los cuales fueron financiados por el fabricante de pembrolizumab, *Merck & Co Inc.* Ambos ECA evaluaron la eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en comparación con la QT-P en pacientes con CPCNP metastásico, sin las mutaciones sensibles EGFR o translocaciones ALK. La diferencia en la población de ambos ECA radica en la expresión tumoral de PD-L1; la cual fue \geq 50 % en el ECA KEYNOTE-024 y \geq 1 % en el ECA KEYNOTE-042 (la población de interés del dictamen tiene expresión tumoral de PD-L1 \geq 50 %). Ambos ECA son considerados con evidencia indirecta; dado que se desconoce qué proporción de las muestras estudiadas tenía el subtipo histológico adenocarcinoma de pulmón (población de interés del presente dictamen). Aunque se conoce que el 82 % y el 30 % de las muestras estudiadas en los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042, respectivamente, tenían CPCNP no escamoso avanzado, se desconoce qué proporción de éstos corresponde al subtipo histológico adenocarcinoma de pulmón (población de interés del presente dictamen). Por lo tanto, la extrapolabilidad de los resultados observados es debatible.

Los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 presentan limitaciones comunes, e.g., el diseño de etiqueta abierta, la alta proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento de

estudio y que recibieron tratamiento subsecuente, la ausencia de ajuste del alfa (error tipo I) por la multiplicidad de comparaciones. Estas limitaciones afectan la validez interna de los resultados reportados.

Así, el diseño de etiqueta abierta (falta de cegamiento) introduce riesgo de sesgo porque al conocerse el tratamiento que recibe cada paciente, estos podrían recibir cuidados adicionales de manera diferenciada (según el tratamiento asignado aleatoriamente) los cuales podrían ser la verdadera causa de las diferencias observadas. Así también, la medición de los desenlaces tiene riesgo de sesgo, especialmente en el ECA KEYNOTE-024 donde los pacientes del grupo QT-P podían pasar al grupo pembrolizumab. Aunque el protocolo señalaba que solo los pacientes con progresión de enfermedad confirmada radiológicamente podrían pasar del grupo QT-P al grupo pembrolizumab, la cantidad de pacientes que cambiaron de tratamiento fue mayor. Lo que más llama la atención en el ECA KEYNOTE-024 es la mayor proporción de pacientes del grupo QT-P (9 % vs 0.9 % en el grupo pembrolizumab) que descontinuaron el tratamiento por indicación del médico tratante (motivo diferente a la progresión de enfermedad, presencia de EA o decisión del paciente). Tal diferencia introduce un alto riesgo de sesgo y genera incertidumbre sobre la validez interna del estudio. Aunque el análisis por intención a tratar toma en consideración la posible contaminación en el tratamiento, debemos resaltar que en un escenario de etiqueta abierta, donde: i) la administración del tratamiento y la medición de los desenlaces puede estar comprometida por el conocimiento del tratamiento recibido, ii) la gran proporción de la muestra estudiada que descontinuó el tratamiento (77 % en el ECA KEYNOTE-024 y 69 % en el grupo con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % del ECA KEYNOTE-042), iii) la prevalencia de terapias subsecuentes en los grupos pembrolizumab y QT-P fue alta: 36 % vs. 64 % en el ECA KEYNOTE-024 y 38 % vs. 44 % en el ECA KEYNOTE-042 y iv) los tratamientos subsecuentes fueron muy diversos, el riesgo de sesgo es muy elevado.

Hasta la fecha, los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 han realizado dos análisis interinos (el ECA KEYNOTE-024 realizó adicionalmente un análisis final) y han evaluado múltiples desenlaces en diferentes subgrupos; por lo tanto, el riesgo de cometer error tipo I (rechazar la hipótesis nula siendo esta verdadera) es alto. Así, en el ECA KEYNOTE-024 los autores señalaron que en el análisis de SG no se realizó ajuste de multiplicidad porque en el segundo análisis interino se había observado diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, el valor de p observado en el segundo análisis interino (0.005) fue mayor al alfa nominal establecido en el protocolo (0.0001). Por este motivo, el Equipo Técnico del IETSI utilizó el método de Bonferroni para estimar el alfa corregido por multiplicidad. Así, considerando las 12 pruebas de hipótesis realizadas en los dos análisis interinos y el análisis final, el alfa corregido por multiplicidad fue de 0.004. En consecuencia, el HR de SG reportado en el análisis final estaría en el límite de la significancia estadística, mientras





el RR de muerte no mostraría diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y QT-P. Respecto al ECA KEYNOTE-042, los autores no reportan el valor de alfa corregido por multiplicidad que se usará en el análisis y tampoco reportó el total de eventos de muerte en el subgrupo de pacientes con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % (característica de interés del presente dictamen); por lo tanto, no fue posible calcular el RR de muerte ajustado por sobreestimación de ECA prematuro. Debido a todo lo expuesto, estos resultados deben tomarse como exploratorios y deben ser interpretados con precaución.

Respecto a los EA, los datos disponibles a la fecha de los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 sugieren que pembrolizumab sería más perjudicial que la QT-P. Aunque el ECA KEYNOTE-024 mostró similar proporción de EA serios para pembrolizumab y QT-P (alrededor de 44 % para ambos tratamientos) la tasa de discontinuación del tratamiento por EA fue mayor en el grupo pembrolizumab (30/114, 26 % vs. 19/121, 15 %). Por su parte, el ECA KEYNOTE-042 mostró mayor prevalencia de EA serios (41 % vs. 29 %) y discontinuación del tratamiento por EA (19 % vs. 14 %, $p = 0.0158$) en el grupo pembrolizumab. Si bien ambos estudios indicaron que pembrolizumab redujo los EA de grado 3 a 5 relacionados al tratamiento en comparación con la QT-P (31 % vs. 53 % en el ECA KEYNOTE-024; y 18 % vs. 40 % en el ECA KEYNOTE-042), dichos hallazgos deben ser tomados con precaución porque presentan amenazas a su validez interna, debido a que es conocido que la gradación y clasificación de la severidad y grado de los EA relacionados al tratamiento quedan a criterio de los investigadores, lo cual, en el contexto de estudios de etiqueta abierta con un continuo monitoreo de la data, se introduce un alto riesgo de sesgo de detección y de realización en dichos resultados.



Respecto a la evaluación de la calidad de vida, no hay reportes adicionales a los evaluados en el ECA KEYNOTE-024. Estos resultados ya fueron analizados por el Equipo Técnico del IETSI en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017. Dichos resultados mostraron que el uso de pembrolizumab no ofrecía beneficio adicional en la calidad de vida de la población de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico sin mutaciones AGFR o ALK y con expresión tumoral PD-L1 \geq 50 %.

Las limitaciones previamente descritas generan incertidumbre sobre los resultados de SG reportados en ambos ECA (KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042). Esta incertidumbre limita la interpretación y la extrapolabilidad de estos resultados para fines del presente dictamen. El alto riesgo de error tipo I, producto de los múltiples análisis interinos, las múltiples observaciones a la data recogida, la presentación de resultados prematuros y el análisis por subgrupos impide tomar estos resultados como extrapolables a la población de interés del presente dictamen. Asimismo, las amenazas a la validez interna producto del alto



cruzamiento entre los grupos de tratamiento, el alto uso de terapias subsecuentes, sumado al diseño de etiqueta abierta de los estudios genera cuestionamientos sobre la existencia de verdaderas diferencias entre los grupos de tratamiento, o si dichas diferencias son producto de los sesgos de selección, de información y de realización, inherentes a los estudios con dichos diseños. A esto se le suma el hecho que los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 son evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen porque se desconoce qué proporción de las muestras estudiadas corresponden a adenocarcinoma de pulmón metastásico (población de interés del presente dictamen). Por todo lo mencionado, y con la información disponible a la fecha, no es posible determinar si pembrolizumab ofrece un beneficio adicional a la QT-P como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico sin mutaciones AGFR o ALK y con expresión tumoral PD-L1 \geq 50 %.



En relación con las GPC incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, elaboradas por la NCCN de Estados Unidos, la ESMO de Europa, la INCAN de México y la TJCS de Japón, todas recomiendan, en general, el uso de pembrolizumab como tratamiento de preferencia para la población de la pregunta PICO, en todos los casos, con un alto nivel de evidencia y grado de recomendación. Con respecto a la QT-P como alternativa de tratamiento de la población de la pregunta PICO, la GPC de la NCCN la recomienda en los pacientes con contraindicación de uso de pembrolizumab; la ESMO la recomienda en los pacientes sin ninguna mutación oncogénica activadora (i. e. sin las mutaciones EGFR, ALK, BRAF, y ROS1), la INCAN la recomienda como alternativa de tratamiento a pembrolizumab; y la TJCS en los pacientes con funcionalidad ECOG 2; todas con un alto nivel de evidencia y grado de recomendación. Cabe indicar que las recomendaciones de todas las GPC se basaron en los resultados de los desenlaces de SLP y SG del ECA KEYNOTE-024. Sólo las GPC de la NCCN y la ESMO basaron sus recomendaciones, adicionalmente, en los resultados de SG del ECA KEYNOTE-042. No obstante, es importante indicar que las GPC mencionadas no realizaron un análisis crítico profundo sobre el balance riesgo beneficio de las intervenciones mencionadas, y no consideraron las amenazas a la validez interna de los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042. Además, como se planteó al inicio del presente dictamen, el IETSI considera desenlaces de alta relevancia clínica como la SG, calidad de vida y seguridad para la toma de decisiones en salud, debido a que la SLP no ha mostrado ser un desenlace subrogado válido de los desenlaces de interés desde la perspectiva de los pacientes con CP metastásico. En consecuencia, las recomendaciones de las GPC deben ser interpretadas con precaución, luego de considerar que, con la evidencia disponible a la fecha, existe una incertidumbre alrededor del beneficio adicional que ofrecería pembrolizumab sobre la QT-P en la SG y la mortalidad, mientras que no ha mostrado un beneficio neto en los desenlaces clave de seguridad o en la calidad de vida de los pacientes de la población de la pregunta PICO.





Con respecto a las ETS incluidas, los análisis económicos de las ETS de la SMC de Escocia y de la CONETEC de Argentina mostraron que pembrolizumab en monoterapia, en comparación con QT-P, no era costo-efectivo para sus respectivos sistemas sanitarios como tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral PD-L1 \geq 50 % (población similar a la población de interés del presente dictamen). Esto luego de tomar en cuenta el precio de lista del medicamento ofrecido por la compañía que manufactura pembrolizumab (*Merck & Co., Inc*), y de evaluar los resultados de SG del ECA KEYNOTE-024, y en el caso de la ETS de CONETEC, el ECA KEYNOTE-042 adicionalmente. En el caso de la ETS de la SMC, los panelistas terminaron por aprobar pembrolizumab en la población antes descrita, luego de tomar en cuenta consideraciones adicionales que la hicieron asequible para el sistema de salud canadiense, tales como su inclusión como droga ultra-huérfana, como tratamiento para el final de la vida, acuerdos comerciales confidenciales (descuento en el precio de lista) y restricción de uso a los dos años. Mientras tanto, la ETS de CONETEC no aprobó la financiación de pembrolizumab en el sistema de cobertura público de salud argentino, sino que recomendó, entre otras cosas, iniciar acuerdos comerciales para lograr una disminución sustancial del precio, y mejorar así los análisis económicos hasta hacerla financiable por el sistema de cobertura pública. Cabe agregar que existen ETS de otras agencias internacionales, tales como las de PanCanadian Oncology Review (pCORD; Canadá), National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido), y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, España) que han sido incluidas y evaluadas extensamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, y que recomendaron el uso de pembrolizumab en la población de interés del presente dictamen preliminar. No obstante, tanto NICE como Pan-Canadian Oncology Review también condicionaron su recomendación a un descuento sobre el precio de pembrolizumab, dadas sus preocupaciones por la costo-efectividad del medicamento en sus respectivos sistemas sanitarios. En consecuencia, el análisis de las ETS muestra que para la toma de decisiones se debe considerar el impacto financiero que conllevaría la aprobación de un medicamento de alto costo en sus respectivos sistemas sanitarios, en especial en un sistema de salud de recursos limitados como EsSalud.



Comentarios finales del IETSI

En resumen, las recomendaciones a favor del uso de pembrolizumab por parte de las GPC y la ETS de la SMC en la población de interés del presente dictamen están basadas principalmente en los resultados de SG de los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042. Los resultados de dichos estudios cuentan con una serie de amenazas a su validez interna, lo cual reduce la confianza en sus resultados y crea incertidumbre alrededor de la existencia de un verdadero beneficio adicional con pembrolizumab sobre la QT-P en la población de



interés del presente dictamen preliminar. Debido a al alto riesgo de sesgo de selección e información introducido por el diseño de etiqueta abierta, las altas tasas de discontinuación del tratamiento y tratamiento subsecuente y el alto riesgo de error tipo I introducido por las múltiples evaluaciones (análisis interinos, múltiples desenlaces, múltiples grupos de comparación) se generan cuestionamientos sobre la existencia de verdaderas diferencias entre los grupos de tratamiento o si dichas diferencias son producto de los sesgos descritos. Además, los análisis de los EA sugieren que pembrolizumab tendría un peor perfil de seguridad que la QT-P en los pacientes con CPCNP. Asimismo, es importante recalcar que el ECA KEYNOTE-024 (único ensayo que ha reportado resultados de calidad de vida en la población de interés del presente dictamen) no ha mostrado que pembrolizumab genere mejoras clínicamente relevantes en las escalas de calidad de vida, en comparación con la QT-P.



Debido a la incertidumbre alrededor del balance riesgo beneficio entre pembrolizumab y la QT-P en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, no es posible justificar técnicamente el pasar de QT-P con un costo promedio anual por paciente de S/ 2,412.00, a pembrolizumab, el cual tiene en promedio un costo aproximado de S/ 373,864.00 anuales por paciente. De hecho, ello ha llevado a que otras agencias gubernamentales de otros países como SMC de Escocia, *Pan-Canadian Oncology Review* de Canadá, y NICE del Reino Unido, hayan condicionado su recomendación positiva a descuentos confidenciales con el fabricante para poder asegurar que la decisión no ponga en riesgo la sostenibilidad financiera de sus instituciones. Es importante considerar que estos resultados no son extrapolables al contexto peruano dadas las diferencias en términos de características económicas, del sistema de salud, y de normativas entre dichos países y el Perú. CONETEC, con un contexto sanitario más parecido al de EsSalud, no recomendó el uso de pembrolizumab para la condición evaluada dado los análisis económicos desfavorables, y sugirió iniciar acuerdos comerciales para que incluya una reducción sustancial del precio, para lograr así su cobertura pública. Finalmente, siendo que pembrolizumab es una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con en el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad respecto la eficacia y seguridad de pembrolizumab, en comparación con la QT-P, en pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %.
- La evidencia indirecta que responde a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen proviene de los ECA de fase III KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042, los cuales son estudios doble ciego, multicéntricos, y financiados por el fabricante de pembrolizumab, *Merck & Co., Inc.*, que evaluaron la eficacia y seguridad de pembrolizumab, comparado con QT-P, como tratamientos de primera línea para los pacientes con CPCNP metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 % y \geq 1 %, respectivamente.
- Aunque los resultados de SG reportados por los ECA KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 son favorables para pembrolizumab, las múltiples fuentes de sesgo (diseño de etiqueta abierta, altas tasas de discontinuación del tratamiento y tratamiento subsecuente) y error tipo I (análisis interinos, evaluación de múltiples desenlaces y múltiples grupos de comparación) generan incertidumbre sobre la validez interna de dichos resultados.
- Pembrolizumab tendría un peor perfil de seguridad, en comparación con QT-P; debido a su mayor incidencia de EA serios (KEYNOTE-042) y mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA (KEYNOTE-024 y KEYNOTE-024).
- Sólo se cuenta con los resultados parciales de las escalas de calidad de vida del ECA KEYNOTE-024, las cuales no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento en los dominios de estado de salud global y en la escala análoga visual.
- La incertidumbre en el balance riesgo-beneficio no permite justificar técnicamente el pasar de la QT-P, con costo anual por paciente de S/ 2,412.00, a pembrolizumab, con costo aproximado anual por paciente de S/ 378,436.80. Los resultados desfavorables en los análisis de costo-efectividad han ocasionado que las agencias reguladoras realicen acuerdos confidenciales con el fabricante para asegurar que la aprobación de pembrolizumab no ponga en riesgo la sostenibilidad financiera de sus instituciones.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES ADULTOS CON
ADENOCARCINOMA DE PULMÓN METASTÁSICO CON LAS MUTACIONES EGFR Y ALK NEGATIVOS Y PD-L1 \geq 50 %



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, y con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50 %.





VII. RECOMENDACIONES

Emplear como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas por las GPC incluidas en el presente dictamen para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK y expresión tumoral PD-L1 \geq 50 %.

Los médicos especialistas en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, incluyendo información sobre el beneficio de la intervención en estudio, o de otras alternativas, a largo plazo y en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como SG y calidad de vida, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. 2009. «Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica.» 1 de mayo de 2009. http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.

Akamatsu, Hiroaki, Kiichiro Ninomiya, Hirotsugu Kenmotsu, Masahiro Morise, Haruko Daga, Yasushi Goto, Toshiyuki Kozuki, et al. 2019. «The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV». *International Journal of Clinical Oncology* 24 (7): 731-70. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01431-z>.

Barrón-Barrón, Feliciano, Enrique Guzmán-De Alba, Jorge Alatorre-Alexander, Fernando Aldaco-Sarvide, Yolanda Bautista-Aragón, Mónica Blake-Cerda, Yazmín Carolina Blanco-Vázquez, et al. 2019. «Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos». *Salud Pública de México* 61 (3, may-jun): 359-414. <https://doi.org/10.21149/9916>.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansell, et al. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis». *JAMA* 303 (12): 1180-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

Cheema, P. K., y R. L. Burkes. 2013. «Overall Survival Should Be the Primary Endpoint in Clinical Trials for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 20 (2): e150-160. <https://doi.org/10.3747/co.20.1226>.

CONETEC. 2019. «Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado (irreseca-ble o metastásico) sin tratamiento previo». http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/11/1025056/pembrolizumab_cancer_pulmon_celulas_no_pequeñas.pdf.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, y Ajay Aggarwal. 2017. «Availability of Evidence of Benefits on Overall Survival and Quality of Life of Cancer Drugs Approved by European Medicines Agency: Retrospective Cohort Study of Drug Approvals 2009-13». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (octubre): j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2019. «KEYTRUDA 100mg/4mL». 26 de agosto de 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.asp>.

EMA, European Medicines Agency. 2018. «Keytruda». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.

FDA. 2015. «Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non- Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics». 1 de abril de 2015. <https://www.fda.gov/media/116860/download>.

FDA, Food and Drug Administration. 2019. «Keytruda (Pembrolizumab) for Injection, for Intravenous Use». Drugs.Com. 1 de abril de 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514Orig1s054lbl.pdf.

Gill, Jennifer, y Vinay Prasad. 2019. «A Reality Check of the Accelerated Approval of Immune-Checkpoint Inhibitors». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 16 (11): 656-58. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0260-y>.

Gyawali, Bishal, Spencer Phillips Hey, y Aaron S. Kesselheim. 2019. «Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval». *JAMA Internal Medicine*, mayo. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>.

Harbour, R., y J. Miller. 2001. «A New System for Grading Recommendations in Evidence Based Guidelines». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 323 (7308): 334-36. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334>.

Kim, Chul, y Vinay Prasad. 2015. «Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals». *JAMA Internal Medicine* 175 (12): 1992-94. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.

Kim, Ryul, Bhumsuk Keam, Seokyoung Hahn, Chan-Young Ock, Miso Kim, Tae Min Kim, Dong-Wan Kim, y Dae Seog Heo. 2019. «First-Line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.» *Clinical Lung Cancer*, mayo. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.05.009>.

Kuter, David J. 2015. «Managing Thrombocytopenia Associated with Cancer Chemotherapy». *Oncology (Williston Park, N. Y.)* 29 (4): 282-94.

Mok, Tony S. K., Yi-Long Wu, Iveta Kudaba, Dariusz M. Kowalski, Byoung Chul Cho, Hande Z. Turna, Gilberto Jr Castro, et al. 2019. «Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial.» *Lancet (London, England)* 393 (10183): 1819-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).

NCCN. 2019. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2020». 6 de noviembre de 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

Pacheco, Jose M., Dexiang Gao, y D. Ross Camidge. 2019. «Extended follow-up on KEYNOTE-024 suggests significant survival benefit for pembrolizumab in patients with PD-L1 \geq 50%, but unanswered questions remain». *Annals of Translational Medicine* 7 (Suppl 3). <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.72>.

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, et al. 2018. «Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Suppl 4): iv192-237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.

Planchard, D, S Popat, K Kerr, S Novello, E.F Smit, C Faivre-Finn, M Reck, et al. 2019. «Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer». *European Society for Medical Oncology*, septiembre, 64.



Rangachari, Deepa, Paul A. VanderLaan, Meghan Shea, Xiuning Le, Mark S. Huberman, Susumu S. Kobayashi, y Daniel B. Costa. 2017. «Correlation between Classic Driver Oncogene Mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3-PD-L1 \geq 50% Expression in Lung Adenocarcinoma». *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 12 (5): 878-83. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.026>.

Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csöszi, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. 2016. «Protocol. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer». *New England Journal of Medicine* 375 (19): 1823-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.

———. 2019. «Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (7): 537-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.

Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, y Ahmedin Jemal. 2019. «Cancer Statistics, 2019». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (1): 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.

Skov, Birgit Guldhammer, Sara Bird Rørvig, Thomas Hartvig Lindkær Jensen, y Torsten Skov. 2019. «The Prevalence of Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in Non-Small Cell Lung Cancer in an Unselected, Consecutive Population». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, agosto. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0339-0>.

SMC. 2017. «Pembrolizumab (Keytruda) as Monotherapy for the First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) in Adults Whose Tumours Express Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) with a \geq 50% Tumour Proportion Score (TPS) with No Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) or Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Tumour Mutations.» Scottish Medicine Consortium. 10 de julio de 2017. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-123917/>.

Stinchcombe, Thomas, y Mark Socinski. 2018. «Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer». *The Oncologist*, 1 de enero de 2018.

The Cochrane Collaboration. 2011. «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. "Confidence intervals".» 3 de enero de 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_12/12_4_1_confidence_intervals.htm.

Wieseler, Beate, Natalie McGauran, y Thomas Kaiser. 2019. «New Drugs: Where Did We Go Wrong and What Can We Do Better?» *BMJ (Clinical Research Ed.)* 366 (julio): 14340. <https://doi.org/10.1136/bmj.14340>.

Yang, Tsung-Ying, Gee-Chen Chang, Shih-Lan Hsu, Yi-Rou Huang, Ling-Yen Chiu, y Gwo-Tarn Sheu. 2013. «Effect of Folic Acid and Vitamin B12 on Pemetrexed Antifolate Chemotherapy in Nutrient Lung Cancer Cells». *BioMed Research International* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/389046>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 23 de diciembre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 Search (lung neoplasms[Mesh] OR lung neoplas*[tiab] OR lung cancer[tiab] OR lung tumor*[tiab] OR lung carcinom*[tiab] OR pulmonary cance*[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])	280430
	#2 Search (pembrolizumab[Supplementary Concept] OR pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR "MK-3475"[tiab])	3239
	#3 Search (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] OR systematic[sb])	8557900
	#4 Search ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	544680
	#5 Search (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])	269621
	#6 Search (Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab])	16197
	#7 Search (#1 AND #2)	928
	#8 Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6)	9091103
	#9 Search (#7 AND #8) Filters: Publication date from 2017/10/20	338

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 23 de diciembre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 "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"	870229
	#2 pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475"	1230
	#3 #1 AND #2	1098
	#4 Filter: Date 20/10/2017	201

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 23 de diciembre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 tw:((tw:(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)) AND (tw:(pembrolizumab OR keytruda OR lambrolizumab OR "MK-3475"))) AND (db:("BRISA" OR "IBECS"))	4