CONETEC

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Nº 03

PEMBROLIZUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) AVANZADO (IRRESECABLE O METASTÁSICO) SIN TRATAMIENTO PREVIO

Fecha de realización: Noviembre de 2018

Fecha de publicación: Octubre de 2019

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento "Manual de Estructura y Funcionamiento", y siguiendo los lineamientos establecidos en el "Manual metodológico para el desarrollo de reportes evaluación de tecnologías sanitarias".

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud – CONETEC. Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado (irresecable o metastásico) sin tratamiento previo. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-Nº03, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación

Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

www.argentina.gob.ar/salud/conetec

RESUMEN EJECUTIVO

En Argentina, el cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer. Se estima para el año 2018 una incidencia para nuestro país de 18,9 casos por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 26 cada 100.000 a 5 años respectivamente con una tasa de mortalidadestandarizada por edad de 17,1 por 100.000 habitantes.

Aproximadamente el 95% de los cánceres pulmonares se dividen en dos categorías principales: Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas (CPCP) o Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP). La mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico.

El CPCNP representa entre el 85 y 90 % del total de los canceres pulmonares.La terapia sistémica generalmente está indicada para los pacientes que presentan enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica (estadio IV) o recurrencia después del tratamiento definitivo inicial.

El objetivo del presente informe esanalizar la efectividad y seguridad comparada del pembrolizumab como opción terapéutica del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) avanzado (irresecable o metastásico) como tratamiento de primera línea. Se analizó además la conveniencia de cobertura del tratamiento del CPCNP avanzado (irresecable o metastásico), contemplando el impacto presupuestario que dicha decisión conllevaría.

Indicaciones del pembrolizumab en la presente evaluación:

- Indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico cuyo tumor tiene alta expresión de PD-L1 (TPS≥50%) determinado por un test validado, sin las anomalías genómicas EGFR o ALK.
- Indicado en combinación con pemetrexed y carboplatino,como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico.

Se presentan dos escenarios clínicos para la evaluación de estatecnológía

- Pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) que no hayan recibido tratamiento previo y tengan una expresión de PD-L1 ≥ 50% pasibles de ser tratados con pembrolizumab en monoterapia.
- Pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) que no hayan recibido tratamiento previo y sean pasibles de ser tratados con pembrolizumab asociado a quimioterapia.

Se incluyeron en el análisis de la evidencia 4 ensayos clínicos aleatorizados, con sus respectivos seguimientos, 6 políticas de cobertura, 3 guías de práctica clínica y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS)

- El tratamiento con pembrolizumab de pacientes con CPCNP avanzado como monoterapia, con expresión de PD-L1 ≥ 50%, que no hayan recibido tratamiento previo (primera línea) y sin alteraciones genómicas EGFR o ALK podría tener un beneficio en referencia a la sobrevida global con una calidad de la evidencia moderada.

- El tratamiento con pembrolizumab de pacientes con CPCNP avanzado combinado con quimioterapia y que no hayan recibido tratamiento previo (primera línea) sin alteraciones genómicas EGFR o ALK podría tener un beneficio en referencia a sobrevida global con una calidad de la evidencia moderada.
- Existe una tendencia no significativa al aumento de los eventos adversos grado ≥ 3 en los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos bajo tratamiento quimioterápico únicamente.
- No se ha demostrado modificación en la calidad de vida cuando se compara pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia estándar.

Conclusión

Pembrolizumab podría ser una tecnología que ofrezca mejoría en sobrevida según la evidencia disponible, concentrando ese beneficio en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥ 50%, con una magnitud de beneficio considerable, calidad de evidencia moderada.

Recomendación

- Al evaluar la evidencia disponible sobre pembrolizumab y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido y el contexto presente, NO se recomienda su incorporación a la cobertura obligatoria en las condiciones actuales.
- Se recomienda que se arbitren los medios para lograr el acceso oportuno a los test diagnósticos con adecuado control externo de calidad.
- Se recomienda la implementación de registro de pacientes y resultados de los tratamientos con el objetivo de medir efectividad clínica y seguridad a largo plazo.
- Se recomienda establecer una negociación conjunta de precios coordinada por la SGS para lograr una disminución sustancial del precio.
- Una vez alcanzados los puntos anteriores se recomienda re-evaluar por la CONETEC para emitir una nueva recomendación de cobertura.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

Según los datos del último relevamiento de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (*IARC del inglés International Agency for Researchon Cancer*), el cáncer de pulmón en nuestro país representa el cuarto tumor en incidencia y el de mayor mortalidad por lo que el abordaje de tecnologías potencialmente beneficiosas para los pacientes que padecen esta condición resultaría una prioridad.[1]

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón incluye a todos aquellas neoplasias malignas que se originan tanto en las vías aéreas como en el parénquima pulmonar. Aproximadamente el 95% de los canceres pulmonares se dividen en dos categorías principales: Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas (CPCP) o Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP); siendo esta discriminación basada en características histopatológicas, lo que determina un manejo clínico diferente en términos de estadificación, tratamiento y pronóstico.[2]

En referencia a factores de riesgo es bien conocido que el tabaquismo (activo y pasivo) constituye el principal factor de riesgo para su desarrollo, estimando que aumenta más de 20 veces el riesgo de ocurrencia de cáncer de pulmón en comparación con aquellas personas que nunca han fumado. Entre otros factores se encuentran también la exposición a asbesto, antecedentes de radioterapia, la radiación ionizante, exposición a toxinas ambientales como arsénico, cromo y níquel, fibrosis pulmonar, infección por VIH y otros factores genéticos y alimentarios.[2,3,4]

La mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, hecho que refleja la agresividad de la enfermedad y la ausencia de síntomas hasta etapas avanzadas. Los síntomas pueden manifestarse por efectos locales del tumor, por su diseminación regional o a distancia, o bien por síntomas a distancia no relacionados con las metástasis (síndromes paraneoplásicos). En estudios poblacionales se observó que la edad promedio de presentación es de 64 años, y los síntomas más frecuentemente observados fueron la tos (55%), disnea (45%) así como también dolores y pérdida de peso.[2]

Los puntos principales de una evaluación de un paciente con sospecha de cáncer pulmonar son confirmar la malignidad de la lesión, determinar si corresponde a la subclasificaciónde CPCP o CPCNP, evaluar el estadío de la enfermedad y el estado funcional del paciente.

En relación con las características histopatológicas el CPCNP representa entre el 85 y 90 % del total de los canceres pulmonares, mientras que el CPCP ha ido disminuyendo en las últimas décadas tanto en Europa como en EEUU.

Dentro de los tipos histológicos del CPCNP encontramos principalmente dos: el carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células no escamosas (siendo el adenocarcinoma el más frecuente en este último subtipo).[5]

La identificación de las características moleculares y de mutaciones específicas, llevó a formular las denominadas terapias dirigidas. Es posible, entonces, definir subgrupos de adenocarcinoma dependiendo de mutaciones específicas en los genes que codifican componentes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR del inglés epidermal growth factor recepto), así como las vías de transducción de señales de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK del inglés mitogen-activatedproteinkinase) ,de fosfatidilinositol 3-cinasa (FI3Q), B-RAF (del inglés RapidlyAcceleratedFibrosarcoma)y ROS (del inglés) Estas mutaciones pueden definir los mecanismos de sensibilidad a los fármacos, y la resistencia primaria o adquirida a los inhibidores de la cinasa(TKI del inglés tyrosine kinase inhibitor).

Otras anomalías genéticas de posible importancia para las decisiones con respecto al tratamiento incluyen translocaciones que involucran la cinasa del linfoma anaplásico (ALK por sus siglas en inglés), que son sensibles a los inhibidores ALK y una amplificación del MET (factor de transición epitelio-mesenquimatoso), que codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos. La amplificación del MET se relacionó con resistencia secundaria a los TKI del EGFR.[6] Por último la identificación de la sobreexpresión de PD-L1 (del inglésProgrammedDeathLigand 1) y su receptorPD-1 en células tumorales y su rol sobre la acción supresora de los linfocitos T llevó al desarrollo de nuevas estrategias de abordaje en inmunoterapia para el tratamiento del cáncer.

A grandes rasgos podemos resumir las vías clínicas en pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) basándonos en 4 parámetros:

1- Tipo histológico del tumor (escamoso o no escamoso) en el caso de CPCNP
2- Estado mutacional (mutación EGFR, ALK, ROS, B-RAF o PD-L1)
3- Abordaje según línea de tratamiento (primera, segunda o líneas subsecuentes)
4- Condición médica general del paciente.

Las guías de práctica clínica de las diferentes sociedades científicas sugieren basarse en estos 4 parámetros en la selección del tratamiento inicial de los pacientes.

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio I, II o III (CPCNP) generalmente se tratan con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia (RT) o una estrategia combinada.

La terapia sistémica generalmente está indicada para los pacientes que presentan enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica (estadio IV) o recurrencia después del tratamiento definitivo inicial. Para pacientes con metástasis solitarias, la resección quirúrgica o la irradiación definitiva de la metástasis podrían resultar apropiadas.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el cáncer de pulmón es responsable de aproximadamente 1,76 millones de muertes al año a nivel global.

En Argentina, el cáncer de pulmónrepresenta laprimera causa de muertedebida alcáncer. La incidencia estimada a 2018 para nuestro país es de 18,9casos por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 26 cada 100.000 a 5 años respectivamente con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 17,1 por 100.00 habitantes.[1]

La tasa de sobrevida estimada para el cáncer de pulmón a los 5 años es en estadio IA del 82%, IB del 66%, IIA 52%, IIB 47%, IIIA 36%, IIIB 19%, y IV 6% según estimaciones de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC, del inglés International Association for the Study of Lung Cancer)de 2015.[7]

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El sistema inmunitario reacciona en condiciones normales frente a antígenos asociados con señales de peligro exógenas o endógenas. Esto causa la proliferación de linfocitos T los cuales presentan en su superficie una proteína denominada PD-1 (del inglés programmeddeath). Bajo estímulos fisiológicos la unión de PD-1 a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 (del inglés, programmed-death ligand -1 y 2) juega un papel inmunomodulador, en situaciones como el embrazo o transplante de órganos y tejidos regulando la respuesta inmunitaria. Sin embargo, algunos tumores presentan una sobreexpresión de ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T respecto de las células tumorales, con lo que logran de alguna manera "evadir" el sistema inmune.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1 incluida la respuesta inmunitaria antitumoral, denominadas a menudo "puntos de control inmunitario" (inmune checkpoints). En modelos de tumor en ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-1 resulta en la disminución del crecimiento tumoral.

La dosis recomendada de pembrolizumab es 200 mg administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, presencia de toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cuando se administra pembrolizumab en combinación con quimioterapia, pembrolizumab debe administrarse antes de la quimioterapia, si se administra el mismo día.[8]

Indicaciones autorizadas por la ANMAT[9]

Pembrolizumab cuenta con registro de la ANMAT para las indicaciones listadas más abajo. La única marca disponible en el mercado nacional es "Keytruda".

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC por sus siglas en inglés):

- Pembrolizumab está indicado como **agente único** como tratamiento de **primera línea** en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor tiene **alta expresión de PD-L1 (TPS≥50%)** determinado por un test diagnóstico validado, sin las anomalías genómicas EGFR o ALK.
- Pembrolizumab está indicado como **agente único** en pacientes con NSCLC metastásico **cuyo tumor expresa PD-L1 (TPS≥1%)** determinado por un test diagnóstico validado y **que recibieron quimioterapia basada en platino**. Los pacientes con alteraciones genómicas EFGR o ALK deberán haber recibido tratamiento previo con terapias aprobadas para estas alteraciones moleculares antes de recibir pembrolizumab.
- **Pembrolizumab en combinación con pemetrexed y carboplatino**, está indicado como tratamiento de **primera línea** en pacientes con NSCLC **no escamoso metastásico**.

Adicionalmente pembrolizumab se encuentra indicado en otras patologías neoplásicas:

- Melanoma irresecable o metastásico.
- Carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico progresados a quimioterapia.
- Carcinoma urotelial inelegibles para terapia con platino o en segunda línea.
- Linfoma de Hodgkin clásico.

Indicaciones autorizadas por otras Agencias Regulatorias

Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA)[10]

- El pembrolizumab está indicado como monoterapia para el tratamiento de primera línea de CPNCP metastásico en adultos cuya tumor expresa PD-L1 con ≥50% del puntaje proporción tumoral sin mutaciones EGFR o ALK.
- El pembrolizumab está indicado en combinación con pemetrexed y platino, en primera línea de tratamiento de adultos con CPNCP metastásico no escamoso sin mutación EGFR o ALK.
- El pembrolizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para tratamiento de primera línea del CPNCP metastásico escamoso.
- El pembrolizumab está indicado como monoterapia en el tratamiento de CPNCP metastásico o localmente avanzado con expresión PD-L1≥ 1% y que hayan recibido al menos un esquema de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deberían haber recibido terapia dirigida antes del prembrolizumab.

Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration- FDA)[11]

El pembrolizumab está indicado en pacientes con CPNCP:

- En combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNCP no escamoso metastásico, sin aberraciones de tumores genómicos con EGFR o ALK.
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNCP escamoso metastásico.
- Como un agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNCP en estadio III, que no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o CPNCP metastásico, y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación de proporción de tumor (TPS) ≥1%] según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones de tumores genómicos EGFR o ALK.
- Como un agente único para el tratamiento de pacientes con CPNCP metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (TPS ≥1%) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia que

contiene platino. Los pacientes con aberraciones de tumores genómicos EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad con una terapia aprobada por la FDA para estas aberraciones antes de recibir pembrolizumab.

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA.

El objetivo del presente informe es analizar la efectividad y seguridad comparada del pembrolizumab como opción terapéutica del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) avanzado (irresecable o metastásico). Se analiza además la conveniencia de cobertura del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) avanzado (irresecable o metastásico), contemplando el impacto presupuestario que dicha decisión conllevaría.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de pembrolizumab en monoterapia, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP avanzado, con expresión de PD-L1 ≥ 50% y que no hayan recibido tratamiento previo?
- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la adición de pembrolizumab a un esquema de quimioterapia basada en platino en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP?

PREGUNTAS DE COBERTURA:

- ¿Resulta oportuno incorporar a pembrolizumab como estrategia de tratamiento en primera línea en pacientes con CPCNP avanzado?
- ¿Existen poblaciones o subgrupos con mayor beneficio clínico que determinan más eficiente la potencial cobertura?
- ¿Es una estrategia económicamente asequible el uso de pembrolizumab como primera línea del CNCNP avanzado?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda con fecha límite hasta el 01/09/2018 en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, sociedades científicas agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) ypolíticas de cobertura de diferentes Sistemas de Salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla a continuación.

Therapy/Broad[filter] AND (("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) AND ("lung neoplasms"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "lung neoplasms"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "lung cancer"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]).

Se seleccionaron ECAs y RS que evaluaron la efectividad y seguridad de pembrolizumab en primera línea de CPCNP avanzado (irresecable o metastásico). Con los parámetros de búsqueda mencionados se hallaron 248 citas de las cuales se seleccionaron 4ECAs.En referencia a las RS, con la misma estrategia de búsquedano se hallaron RS para pembrolizumab en primera línea de tratamiento de CPCNP.

En *CRD (del inglés Centre for Reviews and Dissemination- University of York)*, en Tripdatabase, y en las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias seleccionadas: Reino Unido, Instituto de Salud y Cuidados de Excelencia *(NICE del inglés National Institute for Health and CareExcellence)*; Alemania, Instituto para la Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud *(IQWiGdel alemán Institutfür Qualitätund Wirtschaftlichkeitim Gesundheitswesen)*; de Canadá, Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud *(CADHT del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*; de Francia, Alta Autoridad de Salud *(HAS del francés Haute Autorité de Santé)* y de Brasil, la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías *(CONITEC del portugués Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias)*, así como en los buscadores genéricos de internet se realizó la búsqueda utilizando los siguientes criterios "pembrolizumab lung cancer".

Por último, se incluyeron las recomendaciones de las sociedades científicas como la Sociedad Europea de Oncología Médica *(ESMO European Society of Medical Oncology)*, Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer *(NCCN del inglés National Comprehensive Cancer Network)* y Sociedad Americana de Oncología Clínica *(ASCO del inglés American Society of Clinical Oncology)* así como también los informes hallados del Instituto Nacional de Cáncer (INC). El diagrama de flujo se adjunta en el **ANEXO I**.

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Pregunta PICO 1

¿Cuál es la efectividad y seguridad de pembrolizumab en monoterapia, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP avanzado, con expresión de PD-L1 ≥ 50% y que no hayan recibido tratamiento previo?	
Población	Pacientes adultos con diagnóstico de CPCNP avanzado con expresión de PD-L1 ≥50 % que no hayan recibido tratamiento previo
Intervención	Pembrolizumab 200 mg/día
Comparador	Quimioterapia basada en platino
Desenlace	Sobrevida Global (SG) , Calidad de Vida (QoL), Eventos Adversos Serios (EAs), Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

Pregunta PICO 2

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la adición de pembrolizumab a un esquema de quimioterapia basada en platino en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP?	
Población	Pacientes adultos con CPCNP avanzado sin tratamiento previo con quimioterapia.
Intervención	Pembrolizumab + carboplatino /cisplatino + pemetrexed
Comparador	Quimioterapia basada en Platino
Desenlace	Sobrevida global (SG) , calidad de vida(QoL) , eventos adversos serios.(EAs), Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la metodología GRADE[12]. La aproximación GRADE es un sistema para calificar la calidad del cuerpo de la evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de evidencia, como evaluaciones de tecnologías en salud y en guías, y formular recomendaciones en salud. La aproximación GRADE ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar guías de práctica clínica (GPC) y otras recomendaciones del área de la salud (p.ej. Salud pública, sistemas y políticas públicas y decisiones de cobertura en salud). (*http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html*)

SELECCIÓN DE DESENLACES

La selección de desenlaces se realizó mediante la revisión de guías de diferentes agencias, redes de ETS y sociedades científicas utilizando los criterios de la aproximación GRADE para la selección de desenlaces. Los estudios realizados para mostrar la eficacia de las tecnologías utilizan diferentes tipos de resultados. Los encargados de realizar Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias deben considerar los desenlaces que son importantes para los pacientes y deben tener en cuenta a otras partes interesadas como los financiadoresy el impacto sobre la salud pública. Los desenlaces que los evaluadores siempre tendrán en cuenta serán: mortalidad, morbilidad y eventos adversos. Frecuentemente, existen otros que se deben considerar como la internación, la discapacidad, la calidad de vida, la satisfacción del paciente. La aproximación GRADE propone en primer lugar una clasificación preliminar de los desenlaces en aquellos que son críticos, los que son importantes pero no críticos, los que son de importancia limitada (en una escala de 1 a 9). La calidad de la evidencia global dependerá entonces de la evidencia que sustente los desenlaces críticos. Los desenlaces deben ser importantes para los pacientes, deben ser elegidos por su importancia, no por la evidencia que los sustenta, y se deben considerar las consecuencias deseables y no deseables.

IQWiG[13] por su parte sugiere las siguientes 3 categorías de desenlaces: 1) mortalidad por todas las causas, 2) síntomas o eventos adversos serios o severos (o complicaciones), así como calidad de vida relacionada a la salud y 3) síntomas o eventos adversos no serios. Cuanto más serio es el desenlace considerado, mayor es el umbral esperado en términos relativos.

Se adjuntan en el anexo las tablas de clasificación de relevancia de desenlaces GRADE e IQWiG.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se realizó un análisis de impacto presupuestario para el primer año de tratamiento con pembrolizumab en primera línea, para población general y el subgrupo de población bajo cobertura de Obras Sociales Nacionales (SSSalud). Como comparador se consideró el tratamiento estándar con quimioterapia (pemetrexed más cisplatino para pacientes con CPCNP no escamoso y carboplatino más paclitaxel para los escamosos).

Se analizó también pembrolizumab combinado con quimioterapia (pemetrexed más cisplatino o carboplatino) versus quimioterapia, para pacientes con CPCNP no escamoso en primera línea.

Para establecer la población objetivo pasible de tratamiento[i], se tuvieron en cuenta diferentes parámetros epidemiológicos, obtenidos de Globocan[1] para 2018 en Argentina. Para el cálculo del impacto presupuestario se consideró el costo de los tratamientos médicos y el costo del test de diagnóstico para los pacientes que recibirían pembrolizumab. Se consideraron los precios de las licitaciones realizadas por el INSSJP (PAMI) y en los casos en que fue necesario se consideró el precio de venta al público obtenido del manual K@iros (revisado en sept-18)[14] y luego se calculó el precio de salida de laboratorio sin IVA.

Se estableció un escenario de base (tratamiento solo con quimioterapia) frente a otros tres escenarios con variaciones en la distribución de mercado entre pembrolizumab y la quimioterapia, estimando el impacto incremental de la inclusión del tratamiento innovador para cada escenario. A su vez estos escenarios estuvieron condicionados por diferentes supuestos de la duración del tratamiento.

El horizonte temporal considerado fue de un año, pero extendible a tres años si se unificaran los tres escenarios de cuota de mercado, asumiendo que gradualmente cada año aumentaría la participación del pembrolizumab en el mercado frente a la quimioterapia (esto implicaría asumir precios constantes en un horizonte temporal a tres años).

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Se realiza el resumen de la evidencia hallada y se adjuntan las tablas de resumen de hallazgos en el anexo 1.

i. Se asumió que el 100% de los pacientes son tratados dentro del horizonte temporal contemplado (1 año).

Escenario Clínico 1 – Pembrolizumab monoterapia en primera línea

Se analizaron los resultados del ensayo publicado por **Reck y cols.**[15], un ECA, abierto, multicéntrico que aleatorizó pacientes en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab (200 mg/día intravenoso cada 3 semanas por 35 ciclos o quimioterapia (QT) basada en platino de 4 a 6 ciclos a decisión del investigador (dentro de estos 5 regímenes) carboplatino + pemetrexed, cisplatino + pemetrexed, carboplatino + gemcitabina, cisplatino + gemcitabina o carboplatino + paclitaxel. Los regímenes que incluían pemetrexed estaban solo indicados en pacientes con histología no escamosa.

Se aleatorizaron 305 pacientes: 154 en el grupo pembrolizumab y 151 en el grupo control. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con los siguientes criterios: ECOG (0-1), histología tumoral (escamoso- no escamoso), y región geográfica. El tratamiento continuaba hasta los ciclos preespecificados o bien hasta la progresión evaluada por criterios RECIST 1.1, presencia de EAs relacionados al tratamiento, toxicidad inaceptable o decisión del investigador. Los pacientes en el grupo de QT tenían permitido el entrecruzamiento en el momento de progresión de enfermedad.

Los pacientes eran elegibles si tenían más de 18 años, con CPCNP estadio IV confirmado histológica o citológicamente, sin mutaciones de EGFR o translocación ALK, que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica y un estado funcional (ECOG) 0-1 además debían tener una expectativa de vida superior a los 3 meses y una expresión de PD-L1 ≥ 50%. Dentro de los criterios de exclusión se destacan: tratamiento actual con glucocorticoides u otro tratamiento inmunosupresor o la presencia de metástasis cerebrales no tratadas, enfermedad autoinmune activa en tratamiento sistémico en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar intersticial activa e historia de neumonitis tratada con corticoides.

El desenlace primario del estudio fue Sobrevida Libre de Progresión (SLP) y dentro de los desenlaces secundarios se evaluó Sobrevida Global (SG) y tasa de respuesta objetiva. La eficacia se evaluó en la población con intención de tratar y la seguridad en aquellos que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento asignado.

El protocolo preespecificaba 2 análisis interinos, el primer análisis evaluó la tasa de respuesta objetiva, el segundo análisis fue planificado cuando hubiesen ocurrido 175 eventos de progresión o muerte aproximadamente; siendo realizado finalmente con 189 eventos (108 muertes), los datos para sobrevida global observaron superioridad para pembrolizumab por lo que el comité de revisión de eventos decidió suspender tempranamente el ensayo por beneficio.

El esquema de QT más utilizado fue carboplatino + pemetrexed (67 pacientes) y 46 pacientes recibieron mantenimiento con pemetrexed.

La mediana de seguimiento fue de 11,2 meses (rango 6,3-19,7), la mediana de tratamiento en el grupo de pembrolizumab fue de 7 meses (1 día a 18,7 meses) y en el grupo QT 3,5 meses (1 día a 16,8 meses). En el grupo QT 66 pacientes (43,7%) se cruzaron al grupo pembrolizumab luego de progresión de la enfermedad.

En el análisis del desenlace primario, SLP, fue de 10,3 meses (IC95 6,7 -NE) en el grupo pembrolizumab versus 6,0 meses (IC95 4,2 -6,2) en el grupo QT HR 0,50 (IC95 0,37 – 0,68).

Al momento del segundo análisis interino se habían producido 108 muertes. El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 6 meses fue 80,2 % (IC95 72,9-85,7) en el grupo pembrolizumab y 72,4 (IC95 64,5-78,9) en el grupo de QT. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los grupos, con un HR para pembrolizumab de 0,60 (IC95 0,41-0,89).

En referencia a los efectos adversos ocurrieron en el 73,4% en el grupo pembrolizumab y 90% en el grupo de QT, los EA grado ≥3 ocurrieron en 53,3 % de los pacientes en el grupo QT y 26,6% en el grupo pembrolizumab, los eventos adversos serios relacionados al tratamiento ocurrieron en 21,4% y 20,7% respectivamente.Los eventos adversos inmunológicos tanto aquellos vinculados al tratamiento como aquellos que no se vincularon al tratamiento por parte del investigador ocurrieron en el 29,2 % de los pacientes en el grupo pembrolizumab y en 9,7% en el grupo QT.

Si bien los datos son favorables a la intervención es un ensayo con riesgo de sesgo alto porque es abierto, el desenlace primario es un subrogante de la sobrevida global; para evaluar el desenlace de sobrevida global se debe tener en cuenta que más del 40% de los pacientes se cruzaron de rama de tratamiento luego de la progresión, y que el ensayo fue suspendido tempranamente por superioridad.

Brahmer y cols.[16] publicaron en el año 2017 los resultados de calidad de vida (QoL, del inglés Quality of Life) del estudio Keynote 024 (n=299). Los resultados fueron evaluados utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC-13, y EQ-5D. Para el cuestionario QLQ-C30, una variación promedio de 10 puntos o más del basal fue considerada como la diferencia mínima clínicamente relevante (MCID), puntajes más bajos eran indicativos de mejoría en relación con síntomas y efectos adversos. En la semana 15 se hallaron diferencias significativas a favor de la intervención en referencia al estado global de salud, y aunque si bien las diferencias mostraron significancia estadística no se alcanzó el puntaje de relevancia clínica (10 puntos). En relación con el cuestionario EQ-5D los puntajes se mostraron a favor del grupo intervención. Por lo que, si bien hubo cambios favorables a la intervención, no se hallaron diferencias clínicamente relevantes.

En 2017 **Brahmer y cols.**[17] presentaron la actualización de los datos de SG con una mediana de seguimiento de 19 meses del ensayo KEYNOTE024 en el contexto del congreso anual de ASCO. Al momento del análisis (05/01/2017) se evidenciaron 63 eventos (40,9%) en el grupo pembrolizumab (n=154) y 84 (55,6%) en el grupo quimioterapia (n=151), con un HR 0,63 (IC95 0,46-0,88); la mediana de sobrevida fue de 14,5 meses (IC95 9,8-19,6) para el grupo quimioterapia mientras que no se alcanzó en el grupo intervención NE (19,4-NE).

Lópes y cols.[18] reportaron, en el congreso de ASCO 2018 los resultados preliminares de un ECA de fase III abierto, donde evaluaron pembrolizumab en monoterapia en pacientes con diagnóstico CPNCP avanzado, con una expresión de PD-L1 ≥ 1% y ausencia de mutaciones EGFR o ALK, en primera línea de tratamiento (estudio Keynote 042, NCT02220894). Los

pacientes (n= 1274) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab monoterapia hasta 35 ciclos (N=637) o a quimioterapia entre 4 a 6 ciclos (carboplatino más pemetrexed o paclitaxel) (N=637). Fueron estratificados por localización geográfica, estado funcional (ECOG 0 vs. 1), histología tumoral (escamoso vs. no escamoso) y porcentaje de expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50 % vs. 1-49%). El desenlace primario fue la SG en pacientes con TPS ≥ 50%, ≥20% y ≥1%. La mediana de seguimiento fue de 12,8 meses, si bien pembrolizumab demostró beneficio en la SGen todos los grupos analizados los beneficios de los subgrupos con menor expresión de PD-L1 podrían estar sobredimensionados por los resultados en el subgrupo de PD- L1≥ 50% ya que a medida que disminuye la expresión de PD-L1 los resultados son de menor magnitud. Los autores tampoco explican en la presentación el motivo de la selección de una expresión de 20% de PD-L1 para la selección de esta población de subgrupo para el análisis de desenlaces.

En referencia a los resultados los pacientes con PD- L1 ≥50%: pembrolizumab (n=299) 20 meses (IC95 15,4-24,9) vs. quimioterapia (n=300) 12,2 meses (IC95 10,4-14,2) HR 0,69 (IC 95 0,56-0,85)Pacientes con PD-L1 ≥20%: pembrolizumab (n= 413) 17,7 meses (IC95 15,3-22,1) vs. quimioterapia (n=405) 13 meses (IC95 11,6-15,3) HR 0,77 (IC95 0,64-0,92). Pacientes con PD-L1 ≥1%: pembrolizumab (n=637) 16,7 meses (IC95 13,9-19,7) vs. quimioterapia (n=637) 12,1 meses (11,3-13,3) HR 0,81 (IC950,71-0,93). Pembrolizumab se asoció a una menor incidencia de EA severos grado 3 o superior (17,8% vs. 41%).

Un informe de ETS realizado por Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)[19] en agosto de 2018 indica que evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab cuando es utilizado como primera línea de tratamiento en monoterapia incrementa la sobrevida global, libre de progresión y tasa de repuesta objetiva, respecto a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico que presenta un nivel de expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%, y ausencia de mutaciones en los genes EGFR o ALK. Estos beneficios también fueron observados en combinación con quimioterapia en primera línea de tratamiento independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Sin embargo, concluye que la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación.

Se incluyeron para la construcción de la tabla de resumen de hallazgos y valoración de la calidad de la evidencia los datos del ensayo clínico aleatorizado publicado por Reck, 2016[15] y el seguimiento del mismo publicado por Brahmer,2017[16], no se incluyeron los datos del ensayo de Lopes, 2017 ya que no se encuentran publicados.

Escenario Clínico 2- Pembrolizumab en combinación con quimioterapia en primera línea

Se analizaron los resultados del estudio presentado por **Langer ,2016[20] (KEYNOTE 021)** un ensayo clínico aleatorizado, abierto, fase 2, en pacientes con CPCNP en estadio IIIB o IV de histología no escamoso. Los pacientes eran elegibles si tenían más de 18 ausencia de muta-

ciones de EGFR o translocación ALK, que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo y un estado funcional (ECOG) 0-1, además de una enfermedad mensurable por criterios RESIST v1.1 y una expectativa de vida de al menos 3 meses, entre los más relevantes. Dentro de los criterios de exclusión se destacan: haber recibido radioterapia con una dosis mayor a 3- Gy en campos pulmonares en los últimos 6 meses tratamiento actual con glucocorticoides u otro tratamiento inmunosupresor o la presencia de metástasis cerebrales no tratadas, enfermedad autoinmune activa en tratamiento en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar intersticial activa e historia de neumonitis tratada con corticoides.

Se aleatorizaron 123 pacientes, los cuales cumplían los criterios de inclusión en una proporción 1:1 a recibir carboplatino (CP) + pemetrexed (PT) (n= 63) versus carboplatino (CP) + pemetrexed (PT) + pembrolizumab (PM) (n=60) la aleatorización y el ocultamiento de la asignación fueron realizadas a través de métodos electrónicos y fue estratificada según nivel de PD-L1 (< 1% vs. ≥ 1 %).

Los pacientes en el grupo intervención recibieron 4 ciclos de PM 200 mg/día + 500 mg/m2 de PT + CP 5 mg/ml área bajo la curva (ABC) cada 3 semanas, durante 24 meses y con posibilidad de continuar con mantenimiento con PM, mientras que en el grupo control se administraron las mismas dosis de quimioterápicos con la posibilidad de continuar en tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

El desenlace primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva TRO (proporción de pacientes que alcanzaron respuesta parcial o completa evaluada por criterios RECIST v 1.1). Los principales desenlaces secundarios incluían SLP y duración de la respuesta. La seguridad se evaluó en aquellos que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento asignado.

La mediana de seguimiento fue de 10,6 meses (RIQ 8,2-13,3), 20 (32%) de los pacientes en grupo control se cruzaron al grupo CP + PT + PM. 33 (55%; IC95 42–68) de 60 pacientes en el grupo intervención y 18 (29%; IC95 18–41) de 63 pacientes en el grupo control alcanzaron una respuesta objetiva, que en todos los casos fue respuesta parcial.

La SLP fue mayor en el grupo intervención HR 0,53 (IC95 0,31-0,91), con una mediana de seguimiento de 13 meses en el grupo intervención y 8,9 meses en el grupo quimioterapia sola. Al momento del análisis se habían producido 13 muertes en el grupo pembrolizumab versus 14 en el grupo quimioterapia.HR 0,90 (IC95 0,42–1,91), con una sobrevida estimada a los 6 meses de 92 % en cada grupo.

En referencia al análisis de seguridad, los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron 55 (93%) de 59 pacientes en el grupo pembrolizumab más QT y 56 (90%) de 62 pacientes en el grupo de QT sola incluyendo 23 (39%) y 16 (26%), respectivamente, que presentaron eventos adversos ≥ grado 3.

En el congreso ASCO 2017 **Papadimitrakopoulou y cols.** presentaron el seguimiento de estudio KEYNOTE 021[21] cuyo desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva y cuyo desenlace secundario fue la SLP, mientras que la SG fue meramente un desenlace descriptivo.

Se resumen a continuación los resultados considerados de interés para este análisis, con una mediana de seguimiento de 14,5 meses (rango 8-24) la SLP fue superior en el grupo intervención (carboplatino + pemetrexed + pembrolizumab) en comparación con el control (carboplatino + pemetrexed) HR 0,49 (IC95 0,29-0,83) no habiendo alcanzado la mediana de SLP en grupo intervención y siendo de 8,9 meses (IC95 6,2-10,3) en el grupo control. Se produjeron 16 eventos de muerte en el grupo intervención y 23 en el grupo control HR 0,69 (IC95 0,36-1,31) con un entrecruzamiento de un 75% entre el grupo control e intervención

Adicionalmente se resumen los resultados del ensayo de **Gandhi, 2018 (KEYNOTE 189-NCT02578680)**.[22] Se trató de un ensayo aleatorizado de fase 3 (ratio 2:1) multicéntrico, doble ciego que comparo la adición de pembrolizumab (200 mg) + quimioterapia con pemetrexed (500 mg/m2) +platino (cisplatino 75 mg/m2 o carboplatino 5 mg/ml AUC) cada 3 semanas durante 4 ciclos versus quimioterapia + placebo como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP de histología no escamosa, sin mutación EGFR o ALK e independientemente del valor de PD-L1, seguidos de pembrolizumab o placebo durante 35 ciclos + pemetrexed como tratamiento de mantenimiento, permitiéndose el entrecruzamiento luego de progresión de enfermedad.

Los pacientes eran elegibles si tenían ≥ 18 años, diagnóstico de CPCNP metastásico no escamoso confirmado, sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0-1 y enfermedad medible por criterios RECIST v 1.1 entre los más relevantes. Dentro de los criterios de exclusión se destacan los pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, historia de neumonitis no infecciosa con requerimiento de corticoides, enfermedad autoinmune activa, o haber recibido más de 30 Gy de radioterapia en el campo pulmonar en los últimos 6 meses.

La aleatorización fue realizada a través de un sistema de voz interactivo o sistema web, estratificada de acuerdo con el nivel de PD-L1 (TPS ≥1% vs. ,1%), el tipo de esquema de platino (cisplatino vs. carboplatino) e historia de tabaquismo (no fumador vs. fumador-exfumador). El tratamiento continuaba hasta progresión radiológica o toxicidad inaceptable.

El ensayo presentaba dos desenlaces primarios, SG y SLP y entre los secundarios encontramos la seguridad, la sobrevida global fue evaluada con intención de tratar mientras que la seguridad fue medida en la población que recibió tratamiento. Se utilizó el método de Kaplan Meier para la evaluación de la SG y SLP y el log Rank test para evaluar diferencias entre grupos, el HR fue calculado a partir de modelo de riesgo proporcionales de Cox.

Se estimó enrolar 570 pacientes para hallar diferencias significativas en el desenlace primario con un poder del 90% y un HR estimado en 0,70 para pembrolizumab + QT versus placebo + QT.

El primer análisis interino se estimó al cabo de 370 eventos de progresión o muerte. Al 8 de noviembre de 2017 habían ocurrido 410 eventos de progresión o muerte y 235 muertes por lo que el comité de monitoreo estableció que se habían alcanzado los límites de eficacia, y son los resultados interinos de este análisis los que se reportan, mientras que el ensayo continúa para evaluar los desenlaces en el seguimiento.

Entre febrero de 2016 y marzo de 2017 se enrolaron 616 pacientes (410 para el grupo pembrolizumab y 206 al grupo placebo), las características basales en ambos grupos eran similares excepto por un mayor porcentaje de hombres en el grupo pembrolizumab (62% vs 52%)

La mediana de seguimiento fue de 10,5 meses (RIQ 0,2 a 20,4) la media (3 SD) duración detratamiento fue de 7,43 4,7) meses en el grupo pembrolizumab y 5,4 (3 4,3) en el grupo placebo. La tasa de entrecruzamiento fue del 41,3%, en la población analizada por intención de tratar.

La proporción estimada de pacientes vivos a los 12 meses de seguimiento fue de 69,2% (IC95 64,1-73,8) en el grupo pembrolizumab y 49,4% (IC95 42,1-56,2) en el grupo placebo , la mediana de sobrevida global no fue alcanzada en el grupo pembrolizumab y fue de 11,3 meses en el grupo placebo (IC95 8,7-15,1) HR 0,49 (IC95 0,38-0,64), por lo que no se puede estimar el beneficio neto en sobrevida, aunque el beneficio para pembrolizumab se evidenció en todos los subgrupos analizados incluyendo diferentes niveles de expresión de PD-L1.

Con 410 eventos de progresión o muerte, la mediana de SLP fue de 8,8 meses (IC95 7,6-9,2) en el grupo pembrolizumab versus 4,9 meses (IC95 4,7-5,5) en el grupo placebo HR para progresión o muerte 0,52 (IC95 0,43-0,64) con un beneficio absoluto de 3,9 meses más para pembrolizumab en la mediana de progresión. La proporción estimada de pacientes vivos y libres de progresión a los 12 meses fue de 34,1% (IC95 28,8-39,5) para pembrolizumab versus 17,3% (IC95 12-23,5) para el grupo placebo.

Cuando se estratifica la población por la expresión de PD-L1 en <1%, 1-49% o ≥ 50% se observa que tanto la proporción de pacientes que sobreviven como aquellos que no progresan los mayores beneficios se concentran en la subpoblación con expresión ≥ 50% de PD-L1.

En referencia a los eventos adversos grado 3 o más fueron de 67,2% en el grupo pembrolizumab y de 65,8% en el grupo placebo. La discontinuación del estudio por eventos adversos fue de 13,8% en el grupo pembrolizumab y de 7,9% en el grupo placebo. Los eventos adversos que condujeron a la muerte fueron 27 de 405 pacientes en el grupo pembrolizumab (6,7%) y 12 de 202 en el grupo placebo (5,9%), los eventos adversos más frecuentes fueron en ambos grupos: nauseas , anemia y fatiga , la diarrea y el rash fueron reportados en más del 10% de los pacientes del grupo pembrolizumab y dentro de los EAs ≥ 3 reportados en más del 10 % se encontraron anemia (16 y 15% en grupo pembrolizumab vs placebo) , neutropenia (16 y 12% respectivamente) . El fallo renal agudo ocurrió en el 5,2 % (21 pacientes) en el grupo pembrolizumab y 0,5% en el grupo placebo, de los cuales 19 fue de grado ≥3.Los eventos adversos mediados inmunológicamente fueron más frecuentes en el grupo pembrolizumab.

Si bien los datos de este ensayo apoyan un beneficio en sobrevida para la adición de pembrolizumab al tratamiento quimioterápico (pemetrexed + platino) en pacientes con CPCNP de histología no escamosa, metastásico y sin tratamiento previo, hay que tener en cuenta que el ensayo fue finalizado prematuramente por beneficio, lo cual podría sobreestimar la magnitud del efecto, además se produjo un entrecruzamiento cercano al 40 % y los eventos adversos grado ≥3 fueron más frecuentes en el grupo de intervención. Por lo cual se debería identificar a aquellos subgrupos donde el beneficio en sobrevida es mayor, como podrían ser los pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 50 %

En 2018 en el marco del congreso de ASCO **Paz Ares y cols.**[23] reportaron, los resultados preliminares (análisis interino) de un ECA donde evaluaron la adición de pembrolizumab a quimioterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico CPNCP escamoso metastásico ECOG 0-1 (estudio Keynote 407, NCT 02775435). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de carboplatino más paclitaxel o nab- paclitaxel asociado a pembrolizumab, seguido de pembrolizumab por 31 ciclos (N=278) o, asociado a placebo (N=281). La mediana de seguimiento fue de 7,8 meses, la adición de pembrolizumab se asoció a un incremento en la SG (15,9 meses vs. 11,3 meses; HR 0,64; IC95 0,49 –0,85) beneficio absoluto de 4,6 meses, y SLP (6,4 meses vs. 4,8 meses; HR 0,56; IC95 0,45 –0,70) beneficio absoluto de 1,6 meses.

No hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de eventos adversos severos entre ambas ramas.

Para la construcción de la tabla de resumen de hallazgos y valoración de la calidad de la evidencia se incluyeron los datos del ensayo clínico aleatorizado publicado por Ghandi 2018[22], no se incluyeron los datos del ensayo de Langer,2016[20] ya que es un ensayo de fase II y no evalúa desenlaces priorizados.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Para evaluar la calidad de la evidencia y el tamaño del efecto en el análisis de efectividad comparada se realizaron las tabla de resumen de hallazgos (del inglés Summary of Findings SoF) por medio del método GRADE se evaluaron los desenlaces considerados prioritarios: Sobrevida Global, Sobrevida Libre de Progresión, Calidad de Vida y Eventos Adversos Serios. Asimismo se valoró la magnitud del beneficio a través de la aproximación de IQWiG. Las tablas se presentan en el **ANEXO I**

EVIDENCIA ECONÓMICA

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

POBLACIÓN OBJETIVO

Partiendo de la **población general** estimada para el año 2018[ii], se obtuvo la cantidad de pacientes pasibles de tratamiento en 1ª línea (ver Tabla 1), ajustando por el porcentaje de:

- Pacientes con CPCNP metastásico.
- Aptos para recibir tratamiento activo, es decir, en buen estado funcional (ECOG 0-1)
- TPS (PD-L1 ≥ 50%)

ii. Estimaciones y proyecciones de población. Total del país. Censo 2010, INDEC.

Por último, se distinguió entre pacientes escamosos y no escamosos, ya que eso define el tipo de tratamiento con quimioterapia que pueden recibir. **El total estimado es de 672 pacientes pasibles de tratamiento en 1ªínea con pembrolizumab en el primer año.**

Pacientes elegibles en CPCNP (Argentina)

Parámetros	Proporción	Número	Referencia
Incidencia de cáncer de pulmón c/100.000 hab. (ajustada por edad)	18,9	**11.595**	1
% cáncer de pulmón células no pequeñas	85%		2, 3
% metastásico o localmente avanzado	85%		2, 4
Incidencia cáncer de pumón avanzado en células no pequeñas		**8.377**	
Pacientes ECOG 0-1	51%		5
% de pacientes con PD-L1 >= 50%*	30%		6,7
% pacientes evaluados para ALK/EGFR	75%		8
% de pacientes ALK- y EGFR WT	79%		3, 9
Pacientes escamosos	20%		10, 11
Pacientes no escamosos	70%		10, 11
a) Pacientes escamosos pasibles de ser tratados en 1ra línea		**149**	
b) Pacientes NO escamosos pasibles de ser tratados en 1ra línea		**523**	
Total pacientes (escamosos y no escamosos) pasibles de tratamiento		**672**	

* promedio simple de los datos que surgen de las referencias

1. IARC, WHO (2018). https://www.iarc.fr/
2. Clavero R, JM. Estado actual del tratamiento del cáncer de pulmón. Rev. Med. Clin. Condes. 2013; 24(4):611-625.
3. Martínez Rodríguez P. Cáncer de pulmón de célula no pequeña ALK positivo. Prevalencia y características. La inmunohistoquímica como
4. Casella, J; Guajardo, R; Ruiz, M. Epidemiología sobre cáncer de pulmón. Universidad del Aconcagua. 2016
5. Lilenbaum, R. C., Cashy, J., Hensing, T. A., Young, S., & Cella, D. (2008). Prevalence of poor performance status in lung cancer patients:
6. Herbst, Roy S., et al. "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer
7. Rittmeyer, Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label,
8. Trabolsi A., Rodriguez E. Molecular Testing of Lung Cancer. ATS Conferences, ATS 2018. D62 TYPES, Genotypes and phenotypes. San Diego
9. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact
10. Cruz, C. S. D., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine, 32(4),
11.Cheng, T. Y. D., Cramb, S. M., Baade, P. D., Youlden, D. R., Nwogu, C., & Reid, M. E. (2016). The international epidemiology of lung cancer:

En el caso del subgrupo depacientes de **Obras Sociales Nacionales**, aplicando los mismos parámetros y además ajustando por edad y sexo en base a datos de la IARC (ver Tabla 2), **se estiman 130 pacientes pasibles de tratamiento en 1ª línea con pembrolizumab para el primer año.**

Pacientes elegibles en CPCNP (OSN-SSS)

Paràmetros	Proporción	Numero	Referencia
Población cubierta, marzo-2018 (OSN-SSS)		15.707.844	
Incidencia de cáncer de pulmón c/100.000 hab.	14,3	2.251	1
% cáncer de pulmón células no pequeñas	85%		2, 3
% metastásico o localmente avanzado	85%		2, 4
Incidencia cáncer de pumón avanzado en células no pequeñas OSN- SSS		1.627	
Pacientes ECOG 0-1	51%		5
% de pacientes con PD-L1 >= 50%*	30%		6,7
% pacientes evaluados para ALK/EGFR	75%		8
% de pacientes ALK- y EGFR WT	79%		3, 9
Pacientes escamosos	20%		10
Pacientes no escamosos	70%		10
a) Pacientes escamosos pasibles de ser tratados en 1ra linea		29	
b) Pacientes NO escamosos pasibles de ser tratados en 1ra línea		101	
Total pacientes (escamosos y no escamosos) pasibles de tratamiento		**130**	

* promedio simple de los datos que surgen de las referencias

1. Estimado en base a datos IARC (2018), SSSalud e INDEC. Ajustada por sexo y edad
2. Clavero R, JM. Estado actual del tratamiento del cáncer de pulmón. Rev. Med. Clin. Condes. 2013; 24(4):611-625.
3. Martínez Rodríguez P. Cáncer de pulmón de célula no pequeña ALK positivo. Prevalencia y características. La inmunohistoquímica como método
4. Casella, J; Guajardo, R; Ruiz, M. Epidemiología sobre cáncer de pulmón. Universidad del Aconcagua. 2016
5. Lilenbaum, R. C., Cashy, J., Hensing, T. A., Young, S., & Cella, D. (2008). Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications
6. Herbst, Roy S., et al. "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010):
7. Rittmeyer, Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre
8. Trabolsi A, Rodriguez E. Molecular Testing of Lung Cancer. ATS Conferences, ATS 2018. D62 TYPES, Genotypes and phenotypes. San Diego
9. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of
10. Cruz, C. S. D., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine, 32(4), 605-644.
11. Cheng, T. Y. D., Cramb, S. M., Baade, P. D., Youlden, D. R., Nwogu, C., & Reid, M. E. (2016). The international epidemiology of lung cancer: latest

COSTOS DE TRATAMIENTO

Para costear los tratamientos se consideraron los precios de licitación aportados por el PAMI (valores a octubre 2018) y se optó por utilizar esta información como valor representativo del precio a pagar por los financiadores. En el caso del tratamiento con cisplatino, que forma parte de la quimioterapia para pacientes no escamosos, no se contó con información del PAMI y se relevaron precios del manual K@iros[14] (valores a septiembre de 2018) y se estimó el precio de salida de laboratorio (PSL más IVA)[iii], como valor aproximado al precio de negociación con los productores.

En forma adicional, se consideró el costo del test de diagnóstico para PD-L1, como un costo adicional al tratamiento para los pacientes que se tratarían con pembrolizumab.

Con esa información y la duración de los ciclos de tratamiento se estimó el costo por ciclo y costo mensual y anual por paciente.

En el caso de pacientes con CPCNP no escamosos, que se tratan con pembrolizumab combinado con quimioterapia, se consideró en el costo de la quimioterapia el pemetrexed y valor promediado de carboplatino y cisplatino.

iii. El costo se estimó en base al precio promedio de todas las presentaciones publicadas que mejor se ajustaban a las dosis requerida.

Tabla 3. Precios y costo de tratamiento de pembrolizumab y comparadores

							Costo del Tratamiento x paciente (PAMI)		
Tipo de paciente	Tecnología	presentación	Dosis x ciclo (3 semanas)	PVP (Kairos, sep-2018)	Precios PAMI (Oct-18) como % del PVP	PSL+IVA (sep-2018)	Costo ciclo	Costo mensual	Costo Anual
Escamoso y no escamoso	Pembrolizumab	(100mg Vial x 1 x 4ml)	200 mg	$ 167.303	55%	-	$ 183.336	$ 265.546	$ 3.186.554
Costo test diagnóstico PD-L1 (por paciente)								$ 1.980	
Comparadores									
Escamoso	Carboplatino	Liof. 150mg	750 mg	$ 3.136	17%	-	$ 4.650	$ 6.735	$ 80.818
		Liof. 450mg		$ 9.118	17%	-			
	Paclitaxel	100mg Iny.	244 mg	$ 11.145	8%	-			
		150mg Iny.		$ 17.443	7%	-			
No escamoso	Pemetrexed	500mg F.Amp. x 1	905 mg	$ 67.053	3%	-	$ 6.997	$ 10.134	$ 91.850
	Cisplatino	10mg Iny.	136 mg	$ 277	-	$ 191			
		50mg Iny.		$ 1.341	-	$ 925			

Fuente: Elaboración propia, en base a Reck (2016), datos aportados por PAMI y Manual Kairos (revisado el 11/9/2018).

La Tabla 3 presenta los precios de venta al público (PVP) y el valor porcentual que representa el precio pagado por PAMI en relación al PVP. De esta forma se calcula el costo por ciclo, mensual y anual por paciente en base a la información del PAMI. Si se considera el costo anual del tratamiento (última columna), se observa que el costo del tratamiento con pembrolizumab ($3,2 millones) equivale a 39 veces el costo del tratamiento con quimioterapia para pacientes escamosos y a 35 veces el costo para un paciente no escamoso.

IMPACTO PRESUPUESTARIO

Para estimar el impacto presupuestario incremental que generaría la cobertura del pembrolizumab (como monoterapia y combinado con quimioterapia), se estimó un escenario basal donde todos los pacientes se tratan solo con quimioterapia y luego se incorpora la innovación con diferentes supuestos de la cuota de mercado de dicha tecnología frente a la quimioterapia.

Se asumió un 10%, un 25% y un 50% de cobertura con pembrolizumab para el primer año (ver Tabla 4), y el resto se distribuye entre ambas quimioterapias, según la distribución de pacientes escamosos y no escamosos indicados en las Tablas 1 y 2.

Tabla 4. Supuestos cuota de mercado

Tratamientos	Distribución de la cuota de mercado		
	Esc. 1	Esc. 2	Esc. 3
Pembrolizumab*	10%	25%	50%
Quimioterapia	90%	75%	50%

*monoterapia y combinado con quimioterapia

Estos tres escenarios de cobertura, también se podrían combinar y analizar como un único escenario con un horizonte temporal de tres años donde, año a año, el pembrolizumab ganaría participación de mercado frente a la quimioterapia.

PEMBROLIZUMAB EN MONOTERAPIA

El primer caso, considera una mediana de duración de tratamiento de siete meses para pembrolizumab y 4,2 meses para la quimioterapia (Reck, 2016)[iv]. Luego se estiman los escenarios con diferente cuota de mercado (MS por sus siglas en inglés), del pembrolizumab y su impacto presupuestario incremental.

Caso 1. Mediana de duración del tratamiento

Tabla 5. Mediana de duración de tto.: Pembrolizumab (7 meses); quimioterapia (4,2 meses)

Escenario sin Pembrolizumab		
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS
Quimioterapia (a)	$ 26.111.037	$ 5.069.793

Escenario con Pembrolizumab	1. (MS: Pembro 10%)		2. (MS: Pembro 25%)		3. (MS: Pembro 50%)	
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS
Pembrolizumab	$ 125.063.915	$ 24.282.765	$ 312.659.787	$ 60.706.912	$ 625.319.574	$ 121.413.823
Quimioterapia	$ 23.499.933	$ 4.562.814	$ 19.583.278	$ 3.802.345	$ 13.055.518	$ 2.534.897
Total (b)	**$ 148.563.848**	**$ 28.845.578**	**$ 332.243.065**	**$ 64.509.256**	**$ 638.375.093**	**$ 123.948.720**
IP incremental (b-a)	**$ 122.452.811**	**$ 23.775.785**	**$ 306.132.028**	**$ 59.439.463**	**$ 612.264.056**	**$ 118.878.927**

Se parte de un escenario basal donde el 100% de los pacientes son tratados con quimioterapia dentro del primer año, lo que representa un gasto anual para todo el sistema de salud de $26 millones o de $5 millones para el subgrupo de OSN. Luego si se considera el primer escenario, donde se incluye el pembrolizumab (como monoterapia) con una cuota de cobertura del 10% del mercado y el 90% restante se trata con quimioterapia, el gasto total sería de $148,6 millones para población general o $28,8 para OSN. El gasto incremental representaría $122,5 millones para población general o $23,8 millones si se considera desde la perspectiva de las OSN.

En los escenarios 2 y 3 el impacto presupuestario incremental aumentaría, a medida que se asume mayor participación en el mercado del pembrolizumab.

iv. Se asumió la misma duración del tratamiento con ambas quimioterapias.

Caso 2. Duración de un año de tratamiento

En el segundo escenario se asume un año de duración de todos los tratamientos, para evaluar el costo anual de atención de todos los pacientes. En el caso particular de la quimioterapia para pacientes no escamosos (pemetrexed más cisplatino), se considera terapia de mantenimiento con pemetrexed luego de cumplido el período de la quimioterapia completa (asumida en 4,2 meses).

Tabla 6. Supuesto de 1 año de duración del tratamiento

Escenario sin Pembrolizumab		
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS
Quimioterapia (a)	$ 60.084.560	$ 11.666.189

Escenario con Pembrolizumab	1. (MS: Pembro 10%)		2. (MS: Pembro 25%)		3. (MS: Pembro 50%)	
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS
Pembrolizumab	$ 214.300.253	$ 41.609.145	$ 535.750.632	$ 104.022.863	$ 1.071.501.265	$ 208.045.727
Quimioterapia	$ 54.076.104	$ 10.499.570	$ 45.063.420	$ 8.749.641	$ 30.042.280	$ 5.833.094
Total (b)	**$ 268.376.357**	**$ 52.108.715**	**$ 580.814.052**	**$ 112.772.505**	**$ 1.101.543.545**	**$ 213.878.821**
IP incremental (b-a)	**$ 208.291.797**	**$ 40.442.526**	**$ 520.729.493**	**$ 101.106.316**	**$ 1.041.458.985**	**$ 202.212.632**

En este caso el impacto presupuestario incremental en el primer año sería de $208,3 millones para población general y de $40,4 millones para el subgrupo de población de las OSN en el escenario 1, un resultado mayor respecto del caso anterior, dada la asunción de mayor duración de los tratamientos.

Caso 3. Duración máxima del tratamiento

Por último, se asume un escenario de máxima con 24 meses de duración para todos los tratamientos. Al igual que en el Caso 2, se considera terapia de mantenimiento con pemetrexed luego de cumplido el período de la quimioterapia completa (asumida en 4,2 meses).

Tabla 7. Supuesto de 24 meses duración tratamiento

Escenario sin Pembrolizumab		
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS
Quimioterapia (a)	$ 111.968.810	$ 21.740.182

Escenario con Pembrolizumab	1. (MS: Pembro 10%)		2. (MS: Pembro 25%)		3. (MS: Pembro 50%)	
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS
Pembrolizumab	$ 428.467.464	$ 83.192.459	$ 1.071.168.661	$ 207.981.147	$ 2.142.337.322	$ 415.962.295
Quimioterapia	$ 100.771.929	$ 19.566.164	$ 83.976.608	$ 16.305.137	$ 55.984.405	$ 10.870.091
Total (b)	**$ 529.239.394**	**$ 102.758.623**	**$ 1.155.145.269**	**$ 224.286.284**	**$ 2.198.321.728**	**$ 426.832.386**
IP incremental (b-a)	**$ 417.270.583**	**$ 81.018.441**	**$ 1.043.176.459**	**$ 202.546.102**	**$ 2.086.352.917**	**$ 405.092.204**

PEMBROLIZUMAB COMBINADO CON QUIMIOTERAPIA

Se presentan los mismos supuestos y escenarios que en el caso anterior, con la diferencia que solo se realiza el análisis para pacientes con CPCNP no escamosos, con una población objetivo estimada en 523 pacientes en la población general y 101 pacientes en la población de las OSN.

En todos los casos la quimioterapia incluye cinco ciclos de tres semanas (3,5 meses de tratamiento) de carbloplatino o cisplatino combinado con pemetrexed y luego continúa con terapia de mantenimiento con Pemetrexed (1,9 meses; 8,5 meses y 20,5 meses), según la duración estimada del tratamiento para cada uno de los escenarios contemplados.

Caso 1. Media de duración del tratamiento

En este caso se consideró la media de duración del tratamiento a partir de los datos presentados en el estudio de Gandhi (2018), quimioterapia combinada con pembrolizumab es 7,4 meses y quimioterapia sola 5,4 meses.

Tabla 8. Media de duración de tto.: Pembrolizumab+QT (7,4 meses) vs quimioterapia (5,4 meses)

Escenario sin Pembrolizumab		
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS
Quimioterapia (a)	$ 28.269.884	$ 5.488.961

Escenario con Pembrolizumab	1. (MS: Pembro 10%)		2. (MS: Pembro 25%)		3. (MS: Pembro 50%)	
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS
Pembrolizumab+QT	$ 106.314.968	$ 20.642.416	$ 265.787.420	$ 51.606.040	$ 531.574.840	$ 103.212.080
Quimioterapia	$ 25.442.896	$ 4.940.065	$ 21.202.413	$ 4.116.721	$ 14.134.942	$ 2.744.480
Total (b)	**$ 131.757.864**	**$ 25.582.481**	**$ 286.989.833**	**$ 55.722.761**	**$ 545.709.782**	**$ 105.956.560**
IP incremental (b-a)	**$ 103.487.980**	**$ 20.093.520**	**$ 258.719.949**	**$ 50.233.800**	**$ 517.439.898**	**$ 100.467.599**

Caso 2. Duración de un año de tratamiento

Tabla 9. Supuesto de 1 año de duración del tratamiento

Escenario sin Pembrolizumab		
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS
Quimioterapia (a)	$ 50.167.449	$ 9.740.654

Escenario con Pembrolizumab	1. (MS: Pembro 10%)		2. (MS: Pembro 25%)		3. (MS: Pembro 50%)	
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS
Pembrolizumab+QT	$ 171.694.719	$ 33.336.734	$ 429.236.799	$ 83.341.835	$ 858.473.597	$ 166.683.670
Quimioterapia	$ 45.150.704	$ 8.766.589	$ 37.625.587	$ 7.305.491	$ 25.083.725	$ 4.870.327
Total (b)	**$ 216.845.424**	**$ 42.103.323**	**$ 466.862.386**	**$ 90.647.326**	**$ 883.557.322**	**$ 171.553.997**
IP incremental (b-a)	**$ 166.677.975**	**$ 32.362.669**	**$ 416.694.936**	**$ 80.906.671**	**$ 833.389.873**	**$ 161.813.343**

Caso 3. Duración máxima del tratamiento

Tabla 10. Supuesto de 24 meses de duración de todos los tratamientos

Escenario sin Pembrolizumab		
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS
Quimioterapia (a)	$ 89.981.204	$ 17.471.006

Escenario con Pembrolizumab	1. (MS: Pembro 10%)		2. (MS: Pembro 25%)		3. (MS: Pembro 50%)	
Tratamientos	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS	Pobl. Gral	OSN-SSS
Pembrolizumab+QT	$ 342.250.593	$ 66.452.346	$ 855.626.482	$ 166.130.866	$ 1.711.252.964	$ 332.261.732
Quimioterapia	$ 80.983.083	$ 15.723.905	$ 67.485.903	$ 13.103.254	$ 44.990.602	$ 8.735.503
Total (b)	**$ 423.233.676**	**$ 82.176.252**	**$ 923.112.385**	**$ 179.234.120**	**$ 1.756.243.565**	**$ 340.997.235**
IP incremental (b-a)	**$ 333.252.472**	**$ 64.705.246**	**$ 833.131.181**	**$ 161.763.115**	**$ 1.666.262.362**	**$ 323.526.229**

Como se podrá observar, los tres casos presentados para pembrolizumab combinado con quimioterapia (con sus tres escenarios), generan un menor impacto presupuestario incremental que prembrolizumab como monoterapia, pero esto se debe a que sólo se consideran pacientes no escamosos, ya que la combinación de la quimioterapia convencional con pembrolizumab acarrea mayor costos de tratamiento por paciente.

COMENTARIOS FINALES

Los resultados de impacto presupuestario incremental aquí presentados pueden ser una referencia, dado que se realizó en base a valores de compra realizados por PAMI.

Si se contemplara la posibilidad de establecer mecanismos de compras conjuntas entre distintos financiadores, estos resultados podrían verse modificados, asumiendo una reducción del precio obtenido por PAMI.

Debe destacarse que la diferencia de precios de los tratamientos con quimioterapia convencional es enorme frente al costo del tratamiento con pembrolizumab, ya que el costo del tratamiento anual con la tecnología innovadora equivale a entre 35 y 39 tratamientos anuales con quimioterapia convencional (según sean no escamoso o escamosos).

En este análisis no se ha considerado una mirada más amplia o de largo plazo, con líneas subsiguientes de tratamiento (segundas o terceras líneas) para este tipo de pacientes, lo que implicaría un impacto presupuestario aun mayor al aquí estimado.

Tampoco se consideraron otros costos, además del precio del medicamento y el test de diagnóstico, como tratamiento de efectos adversos, administración del tratamiento y monitoreo, etc.

Por último, no fue posible considerar en este tipo de análisis la eficacia de los tratamientos, lo que podría tener incidencia en los costos, ya que los medicamentos más efectivos tendrían un mayor impacto presupuestario, dada la mayor duración de los tratamientos (por ello la importancia de complementar esta información con estudios de costo-efectividad para contemplar estos aspectos). Por esa razón se incluyó un supuesto de un año de duración de todos los tratamientos para neutralizar las diferencias de efectividad en los términos de esta herramienta de análisis, y evaluar en esos términos los costos comparados de los tratamientos y su impacto presupuestario.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (NICE)[19] Pembrolizumab está recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado con expresión de PD-L1 ≥ 50% y sin mutaciones EGFR o ALK , con un máximo de 2 años de tratamiento (35 ciclos) concluyendo que es una alternativa terapéutica que otorga un importante beneficio en sobrevida para pacientes con CPCNP avanzado en primera línea.

Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de Salud (IQWiG)[20,21] Existe un indicio de un beneficio agregado considerable de pembrolizumab en comparación con la quimioterapia (comparador adecuado) cisplatino o carboplatino para pacientes con tratamiento de primera línea tratamiento de NSCLC metastásico con tumores que expresan PD-L1 (TPS ≥ 50%) sin mutaciones EGFR o ALK.

Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de Salud de las Américas (BRISA)- Departamento de Tecnologías Sanitarias – Ministerio de Salud de Chile [22] El informe concluye una decisión NO favorable en referencia a cubrir pembrolizumab/ nivolumab basándose en el impacto que tendría la inclusión de estas tecnologías en las redes sanitarias y por las brechas existentes a nivel de apoyo diagnóstico.

Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH)[23] Recomienda la cobertura en primera línea en pacientes con CPCNP irresecable o metastásico , sin mutación EGFR o ALK , con expresión de PD-L1 ≥50% y habiendo ajustado el precio luego de un acuerdo con el productor.

Alta Autoridad de la Salud francesa (HAS)[24] Según la clasificación de la agencia pembrolizumab otorga una mejoría moderada (ASMR III)* en beneficio real en comparación con la quimioterapia basada en platino en primera línea en pacientes con CPCNP metastásico con expresión de PD-L1 ≥ 50% sin mutaciones EGFR o ALK.

*La mejora en el beneficio real (ASMR por sus siglas en francés) corresponde al beneficio terapéutico otorgado por un medicamento en comparación con los tratamientos existentes. La Comisión de Transparencia HAS evalúa el nivel de ASMR, con una calificación de I, mayor, IV, menor. Un ASMR de nivel V (equivalente a "sin ASMR") significa "sin beneficio terapéutico".

CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Los pacientes participaron del proceso de consulta a través de la Mesa de Pacientes, en dos instancias sucesivas: a través del llenado de un formulario de participación, y a través de una reunión presencial llevada a cabo el 9 de septiembre de 2019. El formulario fue completado por representantes de las organizaciones "Fundación Pacientes de Cáncer de Pulmon" y "Asociación Civil Sostén". De la reunión presencial, llevada a cabo en el edificio del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, participaron dos pacientes, un cuidador y dos representantes de lasasociaciones de pacientes antes mencionadas.

Las conclusiones obtenidas a través de las dos instancias se presentan agrupadas en los cinco dominios del Marco de Valor:

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Se preguntó a los pacientes de qué manera se informan sobre su condición de salud, y se pidió que compartieran información que tuvieran sobre la condición de salud y la tecnología.

Los participantes refirieron que sus principales fuentes de información son el diálogo con los médicos y enfermeras, los grupos presenciales de apoyo, los grupos virtuales de redes sociales, y el intercambio con otros pacientes en salas de espera. Una de las organizaciones aportó un fragmento de un informe elaborado a partir de un Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional del Cáncer sobre drogas de alto costo para cáncer de pulmón.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Se consultó a los pacientes sobre el valor subjetivo basado en la experiencia de la vida cotidiana con la enfermedad, el impacto familiar de la misma, la experiencia con los tratamientos comparadores, y la experiencia y expectativas del tratamiento con pembrolizumab.

Vida cotidiana con la enfermedad

Los pacientes destacan entre los aspectos más significativos de su vida cotidiana con la patología: la pérdida de capacidad para trabajar, los síntomas como falta de aire, cansancio, fuerte dolor en el tórax o en otras partes del cuerpo, tos, falta de apetito, pérdida de peso. Destacan también la dependencia de otros, y que el sentimiento de culpa por haber fumado gran parte de su vida tiene un impacto emocional importante. El ánimo de los pacientes incide en la predisposición a seguir con el tratamiento y a tolerar los efectos adversos.

Impacto familiar de la enfermedad

Los pacientes necesitan de la ayuda de un familiar o cuidador para acompañarlos al hospital, quien además debe interiorizarse de los pasos a seguir y disponer del tiempo necesario para completar trámites administrativos. Los pacientes destacan el carácter disruptivo en la vida de sus familiares, que deben faltar a su trabajo o estudio, o conseguir ayuda para que alguien cuide de sus hijos.

Experiencia con tratamientos comparadores

Muchos pacientes reciben quimioterapia con cisplatino, carboplatino, pemetrexed, y paclitaxel. Destacan que la quimioterapia se administra por vía inyectable, y que deben recibir otra medicación antes, durante y después de la quimioterapia para disminuir los efectos adversos. Entre los efectos adversos mencionan: vómitos, caída del pelo, cansancio, leucopenia, infecciones que requieren internación y antibióticos.

Relatan que se tienen que hacer análisis semanales o cada 15 días, ir al hospital por lo menos tres veces por mes para realizarse controles y recibir el tratamiento.

Algunos pacientes comentan que el dolor y de falta de aire mejoran con la quimioterapia, pero que suelen empeorar al poco tiempo, y en muchos casos deben cambiar de tratamiento.

Pacientes con experiencia con pembrolizumab

Los pacientes que recibieron pembrolizumab explican que mejoraron mucho en dos de sus principales preocupaciones: el dolor que tenían y la falta de aire. En su mayoría, los pacientes volvieron a trabajar, y realizar y sostener sus tareas cotidianas. Recuperaron su independencia, se sienten mejor, todos ellos destacan que su calidad de vida cambió radicalmente. En todos los discursos aparece el “antes y después” con relación altratamiento con pembrolizumab.

Para recibir el tratamiento, deben ir al hospital cada 21 días y comentan que no necesitan recibir ninguna otra medicación. Destacan que el pembrolizumab “pasa rápido” por la vena, sin mayores complicaciones, lo que les permite recibir la dosis total e ir y volver solos del hospital.

En algunos casos, hubo pacientes que tuvieron que ver un endocrinólogo cada dos o tres meses para controlar su tiroides. Algunos han tenido que recibir hormona tiroidea, pero esto no les trajo problemas.

Tres pacientes apuntaron que para que su cobertura aprobara su tratamiento con pembrolizumabdebieron hacerse una pruebapara verificar que el nivel de PDL1 fuera mayor a 50%.

Pacientes sin experiencia con pembrolizumab

Aquellos que no han sido tratados con pembrolizumab se enteraron de su existencia por otros pacientes, por enfermeras, conversaciones en salas de espera y por los medios de comunicación.

También insisten en que se enteraron al preguntar a otros pacientes a quienes notaron en mejor estado, y que retomaron sus actividades cotidianas, evidenciando la visibilidad de las mejoras.

Expectativas de la nueva tecnología

Esperan que el pembrolizumab les mejore la falta de aire y el dolor, la calidad de vida y aumente su expectativa de vida.

IMPACTO ECONÓMICO

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva en cuanto a cómo impacta en los costos indirectos de ellos y su familia la patología, el tratamiento y el comparador.

Los pacientes refirieron que con la quimioterapia sólo pocos pacientes pueden continuar con su trabajo, pero generalmente con muchas limitaciones por la cantidad de tiempo que les demanda el tratamiento y por sus efectos adversos.

Con pembrolizumb, los pacientes relatan que pueden volver a trabajar, ya que presenta menor toxicidad, mejora de síntomas (no tienen nauseas ni fatiga), y menor tiempo de estadía en los centros asistenciales.

En cuanto a los costos que les insume el pembrolizumab, subrayan que no necesitan tomar ningún otro medicamento o profilaxis, y que el costo de cuidadores es menor ya que pueden manejarse solos para sus tareas cotidianas y traslados.

Los pacientes también señalan que no podrían pagar el costo del tratamiento con pembrolizumab si ellos mismos tuvieran que hacerlo.

IMPACTO EN LA EQUIDAD E IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva sobre cómo consideran que puede impactar la incorporación del pembrolizumab a la cobertura obligatoria nacional en los grupos más vulnerables, ya sea por su condición social, lugar de residencia, edad,género u otros factores que contribuyen a la inequidad.

Los representantes de organizaciones de pacientes describen que ven mucha inequidad en el acceso de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado al tratamiento con pembrolizumab. Mencionaron un ejemplo donde el acceso varía entre pacientes atendidos por el mismo profesional en el mismo centro de salud, pero con diferentes coberturas. Enfatizan quela inequidad existente en el accesoes también un factor de preocupación e impotencia para los pacientes. Expresaron que, de acuerdo a su perspectiva, sería muy positivo para los pacientes que se aprobara su cobertura. Señalaron también la necesidad de asegurar el acceso a una prueba que permita identificar a los pacientes en los que se puede esperar una respuesta adecuada con pembrolizumab.

CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES

El día 28 de junio de 2019, representantes del laboratorio MSD Argentina, productores de Keytruda, única marca registrada en el país de pembrolizumab, presentaron ante la Mesa Decisora y la Mesa Técnica de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia de Pembrolizumab para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado (irresecable o metastásico) sin tratamiento previo.

CONTRIBUCIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.

Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (NCCN)[25] y Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)[26] Recomiendan pembrolizumab monoterapia en primera línea para el tratamiento de CPNCP (escamoso y no escamoso) PD-L1 ≥50%, EGFR-ALK-ROS- BRAF negativo.

Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)[3] En la actualización de las guías del 28 de junio de 2017 el comité de ESMO recomienda el uso de pembrolizumab como primera opción en el grupo de pacientes con CPCNP de histología no escamosa, metastásico , con expresión de PD-L1 ≥50 % , ECOG 0-1 y mutaciones EGFR y ALK negativas.

MARCO DE VALOR

Desenlace	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
Mortalidad	Alta ***Moderada*** Baja Muy Baja	Mayor ***Considerable*** Menor	Favorable Incierto ***No favorable***	Positivo Sin impacto ***Negativo***	Positivo Sin impacto ***Negativo***
Eventos Adversos Serios	***Alta*** Moderada Baja Muy Baja	Mayor ***Considerable*** Menor	Favorable Incierto ***No favorable***	Positivo Sin impacto ***Negativo***	Positivo Sin impacto ***Negativo***

CALIDAD DE LA EVIDENCIA:

Utilizando la metodología GRADE, la calidad evidencia se clasificó de la siguiente forma:

Para pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) sin tratamiento previo y con expresión de PD-L1 ≥ 50 % la calidad de la evidencia se consideró:

- Alta, para los puntos finales eventos adversos serios
- Moderada, para los puntos finales de mortalidad y sobrevida libre de progresión

Para pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) sin tratamiento previo y en los que se asoció el uso de pembrolizumab + quimioterapia como tratamiento combinado

la calidad de la evidencia se consideró:

- Moderada, para mortalidad
- Alta para los puntos finales de sobrevida libre de progresión y eventos adversos serios.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para pembrolizumab en monoterapia con expresión de PD-L1 ≥ 50% el beneficio mostrado por los ensayos clínicos se consideró:

- CONSIDERABLE para los puntos finales muerte y eventos adversos serios.

Para pembrolizumab combinado con quimioterapia independientemente del nivel de PD-L1 el beneficio mostrado por los ensayos clínicos se consideró:

- BENEFICIO MAYOR, para mortalidad y un DAÑO MENOR para eventos adversos serios.

IMPACTO ECONÓMICO

El impacto presupuestario incremental que generaría la cobertura del pembrolizumab seria NO favorable en los tres escenarios planteados tanto en tratamiento de monoterapia como combinado con quimioterapia.

IMPACTO EN LA EQUIDAD

Utilizando la metodología GRADE, el impacto en el equidad se calificó considerando las siguientes preguntas:

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí	***Probablemente Sí***	Probablemente No	No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí	***Probablemente Sí***	Probablemente No	No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí ***Probablemente Sí*** Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí ***Probablemente Sí*** Probablemente No No

El uso de pembrolizumab como esquema de tratamiento del CPCNP avanzado, como primera línea de tratamiento, supone una serie de condiciones a cumplirse para que los pacientes sean candidatos. A saber:

- Diagnóstico de certeza de la enfermedad, con estudios de estadificación.
- Determinación de estudios mutacionales, probablemente no disponibles en todas las jurisdicciones ni prestadores del país.
- Centros de tratamiento que cumplimenten condiciones de calidad para administrar el producto.

Las condiciones detalladas previamente, podrían impactar en la equidad de acceso de la población objetivoa la tecnología. El grupo evaluador entiende que el impacto en la equidad de la incorporación de la tecnología sería "negativo".

Positivo – Probablemente positivo - Sin impacto – Probablemente negativo - ***Negativo.***

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Teniendo en cuenta las metas del desarrollo sustentable 2030 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, el impacto en la Salud Pública se calificó considerando las siguientes preguntas:

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí ***Probablemente No*** No

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí ***Probablemente Sí*** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas del MSAL?

Sí Probablemente Sí ***Probablemente No*** No

¿La tecnología evaluada impediría al los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí ***Probablemente Sí*** Probablemente No No

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Discusión acerca de la disponibilidad de testeo de PD-L1 en nuestro medio para la población potencialmente tratable.
- Potenciales comparadores no evaluados, como es el caso de bevacizumab, que se encuentra aprobado por ANMAT para el tratamiento de CPCNP en primera línea asociado a quimioterapia basada en platino en pacientes con histología a predominio no escamosa. No se hallaron comparaciones directas ni indirectas de pembrolizumab versus esta combinación.

CONCLUSIONES

- Evidencia de moderada calidad sugiere que el tratamiento con pembrolizumab de pacientes con CPCNP avanzado como monoterapia, con expresión de PD-L1 ≥ 50%, que no hayan recibido tratamiento previo (primera línea) y sin alteraciones genómicas EGFR o ALK podría tener un beneficio en referencia a sobrevida global.
- Evidencia de moderada calidad sugiere que el tratamiento con pembrolizumab de pacientes con CPCNP avanzado combinado con quimioterapia y que no hayan recibido tratamiento previo (primera línea) sin alteraciones genómicas EGFR o ALK podría tener un beneficio en referencia a sobrevida global.
- Evidencia de alta calidad muestra que el tratamiento con pembrolizumab de pacientes con CPCNP avanzado combinado con quimioterapia, que no hayan recibido tratamiento previo (primera línea) y sin alteraciones genómicas EGFR o ALK muestra un beneficio en referencia a sobrevida libre de progresión concentrado en pacientes con expresión de PD-L1 ≥50%.
- Los eventos adversos grado ≥ 3 han sido significativamente menores en los pacientes tratados con pembrolizumaben monoterapia que aquellos bajo tratamiento quimioterápico.
- Existe una tendencia no significativa al aumento de los eventos adversos grado ≥ 3 en los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos bajo tratamiento quimioterápico.
- No se ha demostrado modificaciónen la calidad de vida cuando se compara pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia estándar.
- Pembrolizumab podría ser una tecnología que ofrezca mejoría en sobrevida según la evidencia disponible, concentrando ese beneficio en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥ 50%.
- El impacto presupuestario incremental que generaría la cobertura del pembrolizumab seria NO favorable en los tres escenarios planteados tanto en tratamiento de monoterapia como combinado con quimioterapia.

- Existirían limitaciones operativas concernientes a procedimientos diagnósticos de mutaciones específicas que potencialmente dificultarían la implementación de la tecnología.
- Existiría un potencial riesgo de aumento de inequidades en el Sistema de Salud, relacionadas con la eventual cobertura de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en CPCNP.

RECOMENDACIONES

- Al evaluar la evidencia disponible sobre pembrolizumab y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido y el contexto presente, NO se recomienda su incorporación a la cobertura obligatoria en las condiciones actuales.
- Se recomienda que se arbitren los medios para lograr el acceso oportuno a los test diagnósticos con adecuado control externo de calidad.
- Se recomienda la implementación de registro de pacientes y resultados de los tratamientos con el objetivo de medir efectividad clínica y seguridad a largo plazo.
- Se recomienda establecer una negociación conjunta de precios coordinada por la SGS para lograr una disminución sustancial del precio.
- Una vez alcanzados los puntos anteriores se recomienda re-evaluar por la CONETEC para emitir una nueva recomendación de cobertura.

REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan. Cancer Today. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=32&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_c. Accedido octubre 28, 2019.
2. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250–256.
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–V27. doi:10.1093/annonc/mdw326
4. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL):e1S-e29S. doi:10.1378/chest.12-2345

5. Piñeros M, Sierra MS, Forman D. Descriptive epidemiology of lung cancer and current status of tobacco control measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:S90–S99. doi:10.1016/j.canep.2016.03.002

6. Doval D, Prabhash K, Patil S, et al. Clinical and epidemiological study of EGFR mutations and EML4-ALK fusion genes among Indian patients with adenocarcinoma of the lung. *Onco Targets Ther*. 2015;8:117–123. doi:10.2147/OTT.S74820

7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009

8. (ANMAT). AN de A y TM. Sintesis Tecnica Para Profesionales. :100.

9. Disposición No2822. Autorización de nueva indicación. Pembrolizumab / Keytruda. Registro de especialidades medicinales. ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2822-17.pdf. Accedido octubre 28, 2019.

10. *KEYTRUDA- SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.* Amsterdam; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf. Accedido junio 6, 2019.

11. *Keytruda - Highlights of prescribing information*. Maryland, Estados Unidos; 2018. www.fda.gov/medwatch. Accedido junio 6, 2019.

12. Guyatt G, Oxman A. GRADE *Handbook*.; 2017.

13. (IQWiG) I for Q and E in HC. *General Methods - Version 5.0*.; 2017.

14. Precios de "KEYTRUDA" (Lab. MSD ARGENTINA) - Kairos Web Argentina. https://ar.kairosweb.com/precio/producto-keytruda-25667/. Accedido septiembre 28, 2018.

15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774

16. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1600–1609. doi:10.1016/S1470-2045(17)30690-3

17. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS >50% enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstr 9000. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9000

18. Lopes G, Wu Y-L KI. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA4) ASCO Annu Meetting. 2018.*

19. Salvi R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A CA. *Pembrolizumab para cáncer de pulmón no células pequeñas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 683*. Buenos Aires; 2018. www.iecs.org.ar.

20. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497–1508. doi:10.1016/S1470-2045(16)30498-3

21. Papadimitrakopoulou V, Gadgeel SM, Borghaei H, Gandhi L, Patnaik A, Powell SF. First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of KEYNOTE-021 cohort G. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):9094.

22. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018:NEJMoa1801005. doi:10.1056/NEJMoa1801005

23. Paz-Ares LG ,Luft A,Tafreshi A. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 105) ASCO Annu Meet*. 2018.

ANEXO I

Escenario Clínico 1 – Pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento de CPCNP avanzado en primera línea versus quimioterapia

Resumen de los resultados:

Pembrolizumab comparado con Quimioterapia para pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea (Reck, 2016; Brahmer, 2017)

Paciente o población: pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea. **Intervención:** Pembrolizumab. **Comparación:** Quimioterapia

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados *(95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Quimioterapia	**Riesgo con Pembrolizumab**				
Mortalidad 12 meses	556 por 1,000	**350 por 1,000** (256 a 490)	**RR 0.63** (0.46 a 0.88)	305 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊗⊗⊗O MODERADO[a #]	El tratamiento con pembrolizumab comparado con quimioterapia basada en platino podría mejorar la mortalidad de pacientes con CPCNP en estadio avanzado
Sobrevida libre de Progresión (SLP) seguimiento: mediana 11.2 meses	La mediana de sobrevida libre de Progresión era 6 meses	La mediana de SLP en el grupo de intervención fue 10.3 meses (4.3 meses más)	HR 0.50 (0.37 - 0.68)	305 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊗⊗⊗O MODERADO[b,c]	El tratamiento con pembrolizumab comparado con quimioterapia basada en platino podría mejorar la sobrevida libre de progresión en pacientes con CPCNP en estadio avanzado
Eventos Adversos grado ≥ 3 (EAs ≥ 3)	533 por 1,000	320 por 1,000 (229 a 443)	RR 0.60 (0.43 a 0.83)	304 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	⊗⊗⊗⊗ ALTA	El tratamiento con pembrolizumab produce menor cantidad de EAs cuando se lo compara con quimioterapia.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). **CI:** Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Existe riesgo de sesgo por que fue un ensayo abierto y por que los resultados de sobrevida pueden estar confundidos por el entrecruzamiento , más allá que los resultados permanecen siendo significativos a favor de la intervención y el ensayo fue detenido luego del segundo análisis interino por beneficio de la intervención por lo que se podría sobreestimar la magnitud del beneficio.

b. los eventos de progresión fueron adjudicados por un comité externo mas allá que el ensayo era abierto

c. La SLP es un subrogante de la SG

Se utilizaron los datos de seguimiento al año del ensayo de Reck 2016, publicados por Brahmer en 2017 , los datos no fueron expresados como SG ya que no se alcanzó la mediana en el grupo intervención, inclusive en el seguimiento.

Escenario Clínico 2 – Pembrolizumab + QT (combinado) versus QT en el tratamiento de CPCNP avanzado en primera línea

Resumen de los resultados:

Pembrolizumab + quimioterapia comparada con quimioterapia + placebo para CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) de histología no escamosa sin tratamiento previo. (Gandhi, 2018)

Paciente o población: CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) no escamoso sin tratamiento previo. **Intervención:** Pembrolizumab + QT. **Comparación:** QT + placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados *(95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Quimioterapia + placebo	Riesgo con Pembrolizumab + quimioterapia				
Mortalidad: 12 meses	490 por 1,000	**281 por 1,000 (226 a 350)**	**HR 0.57 (0.46 a 0.71)**	616 (1 ECA)	⊗⊗⊗O MODERADO[a]	Pembrolizumab + QT podría generar beneficios en sobrevida global en pacientes con CPCNP avanzado de histología no escamosa, que no hayan recibido tratamiento previo comparado con QT
Eventos Adversos ≥ 3 (EAs) seguimiento: 12 meses	**665 por 1,000**	672 por 1,000 (592 a 758)	**RR 1.01 (0.89 a 1.14)**	604 (1 ECA)	⊗⊗⊗⊗ ALTA	Se observa una tendencia no significativa a que pembrolizumab + Qt genera más EAs comparado con Qt
Sobrevida Libre de Progresión (SLP) mediana de seguimiento de 10.5 meses	Mediana de SLP 4.9 meses (4.7 a 5.5)	**Mediana de SLP 8.8 meses (7.6-9.2) 3.9 meses mas**	**HR 0.52 (0.43-0.64)**	616 (1 ECA)	⊗⊗⊗⊗ ALTA	El tratamiento con Pebrolizumab + quimioterapia podría prolongar la sobrevida libre de progresión cuando se lo compara con placebo + quimioterapia

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI : Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

GRADE Corning Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Los datos de sobrevida global son extraidos de la estimación a 12 meses que realizan los autores, dado que la mediana de sobrevida para el grupo intervención no fue alcanzada en el seguimiento. Y se toma mortalidad como desenlace dicotómico cuantificando los eventos de muerte en el seguimiento.

Escenario Clínico 1 – Pembrolizumab comparado con Quimioterapia para pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea (Reck, 2016; Brahmer, 2017). Se observa un beneficio de magnitud considerable en referencia a mortalidad asi como tambien a la presencia de eventos adversos serios a favor de pembrolizumab.

		Desenlaces		
Extensión del beneficio		Mortalidad por todas las causas	Síntomas o eventos adversos serios o calidad de vida	Síntomas o eventos adversos no serios
	Mayor			
	Considerable	**RR 0,63** (0,46 a **0,88**)	RR 0,60 (0,43 a **0,83**)	
	Menor			

- Existe un beneficio considerable en mortalidad a favor de pembrolizumab comparado contra quimioterapia en el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea
- Existe un beneficio considerable en relación a eventos adversos serios a favor de pembrolizumab comparado contra quimioterapia en el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea.

Escenario Clínico 2 - Pembrolizumab + quimioterapia comparada con quimioterapia + placebo para CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) de histología no escamosa sin tratamiento previo. (Gandhi, 2018). Se observa un beneficio de magnitud mayor en referencia a mortalidad y un indicio de un aumento de eventos adversos serios de magnitud menor en el grupo intervención

		Desenlaces		
Extensión del beneficio		Mortalidad por todas las causas	Síntomas o eventos adversos serios o calidad de vida	Síntomas o eventos adversos no serios
	Mayor	**HR 0,57 (0,46 a 0,71)**		
	Considerable			
	Menor		**RR 1,01 (0,89 a 1,14)**	

- Existe un beneficio mayor en relación a mortalidad a favor de la combinación de pembrolizumab + quimioterapia versus quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea.
- Existe un daño menor en relación a la presencia de eventos adversos serios en contra del tratamiento combinado de pembrolizumab + quimioterapia versus quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea.

Selección de Desenlaces Aproximación GRADE

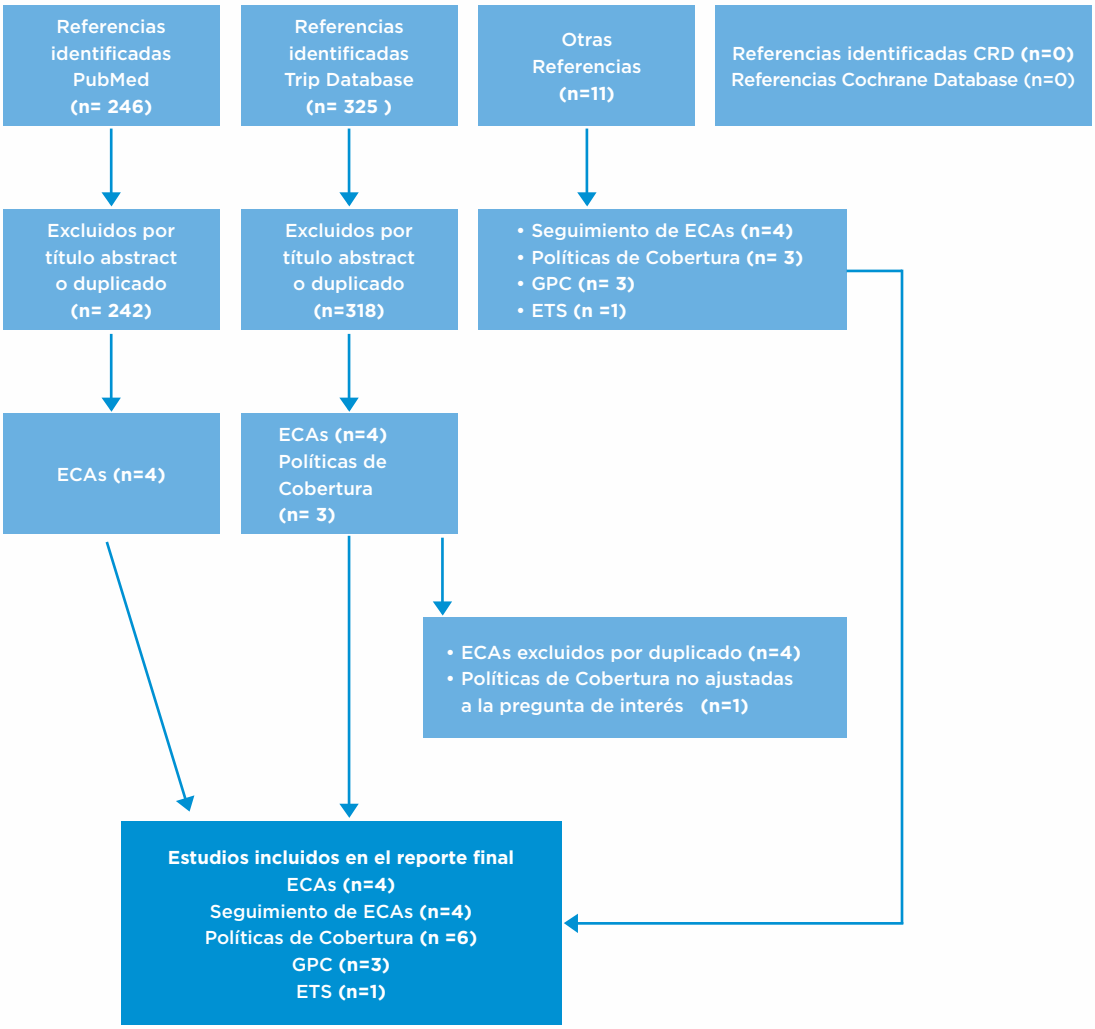
Paso	Qué	Por qué	Cómo	Evidencia
1	Clasificación preliminar de los desenlaces como críticos, importantes pero no críticos, o de baja importancia, antes de revisar la evidencia	Para enfocar la atención en aquellos desenlaces que son considerados más importantes cuando se busca o se resume la evidencia y para resolver y clarificar desacuerdos	Preguntando a los miembros evaluadores y a pacientes o miembros del público que identifiquen desenlaces importantes, juzgando la importancia relativa de los desenlaces y discutiendo los desacuerdos. Realizando una revisión sistemática de la literatura	Esta valoración puede ser obtenida de la experiencia de los miembros evaluadores, pacientes y lo miembros del público.
2	Revaloración de la importancia relativa de los desenlaces después de revisar la evidencia	Para asegurar que los desenlaces importantes identificados por las revisiones de la evidencia que fueron consideradas inicialmente son incluidos y para reconsiderar la importancia relativa de los desenlaces en luz de la nueva evidencia	Preguntando a los miembros evaluadores (y si es relevante, a pacientes y miembros del público) reconsiderar la importancia relativa de los desenlaces incluidos en el primer paso y cualquier otro desenlace adicional identificado por la revisión de la evidencia	Experiencia de los miembros evaluadores y otros informantes y de las revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones

Baja importancia (no se incluye en el perfil de evidencias)			Importantes (se incluye en el perfil de evidencia)			Críticos (se incluye en el perfil de evidencia)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Selección de desenlaces Aproximación IQWiG

Grado de Categoría	Mortalidad por todas las causas	Síntomas o eventos adversos serios o calidad de vida	Síntomas o eventos adversos no serios
Mayor	0,85	0,75	NA
Considerable	0,95	0,90	0,80
Menor	1	1	090

Diagrama de flujo de bibliografía seleccionada



CONETEC

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD

Secretaría de
Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación